



Synthèse biomimétique de composés azotés biologiquement actifs

Julien Capra

► To cite this version:

Julien Capra. Synthèse biomimétique de composés azotés biologiquement actifs. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT: . tel-00711703

HAL Id: tel-00711703

<https://theses.hal.science/tel-00711703>

Submitted on 25 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° D'ORDRE : 10192

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
Spécialité Chimie Organique

Par

Julien CAPRA

Ingénieur ECPM Strasbourg

Synthèse biomimétique de composés azotés biologiquement actifs

Soutenue le 17 mars 2011 devant la commission d'examen :

Professeur Cyrille Kouklovsky
Professeur Marie-Claire Lasne
Professeur François Couty
Docteur Thierry Le Gall

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse

N° D'ORDRE : 10192

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
Spécialité Chimie Organique

Par

Julien CAPRA

Ingénieur ECPM Strasbourg

Synthèse biomimétique de composés azotés biologiquement actifs

Soutenue le 17 mars 2011 devant la commission d'examen :

Professeur Cyrille Kouklovsky
Professeur Marie-Claire Lasne
Professeur François Couty
Docteur Thierry Le Gall

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse

Ce travail de thèse a été financé par le Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives. Il a été réalisé au CEA de Saclay, dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) de l'Institut de Biologie et de Technologies de Saclay (iBiTec-S) au sein de la Direction des Sciences du Vivant (DSV).

Table des matières

Remerciements	9
Abréviations	13
Introduction générale.....	17
Chapitre 1. Synthèse d'acides d' α -aminés : isomérisation 1,3 d'imines.....	21
1.1 Synthèse d'acides α -aminés : rappels bibliographiques.....	24
1.2 Isomérisation 1,3 d'imines : étape clé de la transamination.....	27
1.2.1 Les transaminases : des enzymes essentielles à la vie.....	27
1.2.2 Les réactions utilisant un motif pyridoxamine comme co-facteur	29
1.2.3 Les modèles utilisant des isomérisations 1,3-énantiosélectives	38
1.3 Stratégie envisagée au laboratoire	43
1.4 Résultats expérimentaux.....	47
1.4.1 Synthèse des produits de départ	47
1.4.2 Isomérisation 1,3 d'imines	54
1.4.3 Développement de la méthode	67
1.5 Conclusions et perspectives.....	81
1.5.1 Conclusions.....	81
1.5.2 Perspectives.....	82
Chapitre 2. Synthèse de 2-azadiènes : déshydrogénation 1,4 d'imines par l'action de l'oxygène moléculaire	85
2.1 Mise en évidence de la réaction de déshydrogénation 1,4	87
2.2 Rappels bibliographiques	91
2.2.1 Synthèse de 2-azadiènes.....	91
2.2.2 Réactions entre un carbanion et l'oxygène.....	94
2.3 Mise au point d'une méthodologie de synthèse.....	98
2.3.1 Synthèse de nouvelles imines.....	98
2.3.2 Mise au point des conditions opératoires	100
2.3.3 Synthèse de divers 2-azadiènes	102
2.3.4 Hypothèse mécanistique.....	107
2.4 Perspectives : Synthèse d'hétérocycles à partir de 2-azadiènes non activés	108
2.5 Conclusion.....	109

Chapitre 3. Addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des alkylidènemalonates de dialkyle : « Vers la synthèse d'acides β -aminés » ... 111

3.1	Rappels bibliographiques : synthèse d'acides β -aminés par addition conjuguée..	114
3.1.1	Addition conjuguée en présence d'un ligand chiral	114
3.1.2	Addition conjuguée sur des dérivés d'acides carboxyliques α,β -insaturés chiraux	116
3.1.3	Addition conjuguée d'un lactame chiral sur des acides carboxyliques α,β -insaturés	118
3.1.4	Addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac	118
3.2	Savoir-faire du laboratoire : addition conjuguée de la 4-(<i>R</i>)-phényloxazolidinone sur des nitroalcènes	119
3.3	Addition conjuguée de la 4-(<i>R</i>)-phényloxazolidinone sur des alcènes activés	121
3.3.1	Choix des substrats.....	121
3.3.2	Additions conjuguées de la 4-(<i>R</i>)-phényloxazolidinone sur des oléfines activées	122
3.3.3	Perspectives.....	124
3.4	Addition conjuguée sur des alkylidènemalonates de dialkyle: obtention de précurseurs d'acides β -aminés	125
3.4.1	Synthèse de différents alkylidènemalonates de dialkyle	125
3.4.2	Addition conjuguée de la 4-(<i>R</i>)-phényloxazolidinone.....	127
3.4.3	Discussion	130
3.5	Conclusion	132
	Conclusion générale	135
	Partie expérimentale	139
4.1	Généralités	141
4.2	Chromatographies.....	141
4.2.1	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	141
4.2.2	Chromatographie sur colonne de gel de silice.....	141
4.3	Analyses.....	142
4.3.1	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	142
4.3.2	Infrarouge (IR)	142
4.3.3	Masse (SM)	143
4.3.4	Masse Exacte.....	143
4.3.5	Point de fusion.....	143

4.4	Synthèses chimiques.....	144
4.4.1	Synthèse d'auxiliaire chiral.....	144
4.4.2	Synthèse d' α -céto amides	145
4.4.3	Synthèse d'imines	150
4.4.4	Synthèse de 2-azadiènes.....	173
4.4.5	Synthèse d' α -amino amides	180
4.4.6	Descriptions d'1,3-oxazolines	182
4.4.7	Cycloaddition à partir de l'azadiène 130	184
4.4.8	Synthèse d'alkylidènemalonates de dialkyle.....	185
4.4.9	Synthèse d'oxazolidinones <i>N</i> -alkylées	195
	Références bibliographiques	201

Remerciements

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés dans le Laboratoire de Chimie Bioorganique (CEA Saclay/DSV/iBiTec-S/SCBM/LCB) sous la direction du Dr Thierry Le Gall. Mes remerciements s'adressent tout d'abord au Pr Bernard Rousseau et à Thierry Le Gall pour m'avoir choisi et recruté en tant que doctorant dans le cadre du Programme Irtélis et de m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions aussi bien scientifiques que matérielles.

Je voudrais exprimer ma gratitude au Pr Cyrille Kouklovsky, au Pr Marie-Claire Lasne et au Pr François Couty pour avoir accepté de juger mon travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers l'équipe du LCB et notamment Thierry Le Gall qui m'a encadré et conseillé pendant plus de trois ans. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec cette équipe et je ne pourrai oublier de remercier mes collègues, Marie, Yves, Brice, Xavier, Clémentine, Nicolas, Lucie, Delphine, Fanny, Pierre, tout d'abord pour la bonne ambiance qu'ils ont insufflé dans le laboratoire, notamment lors de nos fameuses pauses café, mais aussi pour leur soutien et leur conseils durant ces trois années. Je voudrais remercier plus particulièrement Aurélie et Sophie, avec qui je partageais mon bureau et ma travée de laboratoire, pour leur joie de vivre et leur gentillesse et pour nos nombreuses conversations mémorables lors de ces purifications qui n'en finissaient pas. Je remercie chaleureusement Julien, Hélène, Véronique et Julie pour les agréables moments passés ensemble.

Ces travaux de thèse ont pu être menés à bien grâce au service d'analyse du SCBM qui m'a aidé à purifier et caractériser mes produits. Pour cette raison, j'adresse un grand merci à Elizabeth, David et Estelle ainsi qu'à Pierre Thuéry (DSM, Iramis) qui a réalisé les clichés de diffraction des rayons X dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

Un grand merci aussi à toute l'équipe d'Eurisotop pour leur bonne humeur et pour tous les petits services qu'ils ont pus me rendre et à Alain Valleix pour ses conseils précieux et nos longues conversations aussi bien scientifiques qu'amicales.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous les collègues du SCBM qui travaillaient en zone chaude avec une pensée toute particulière pour Myriam, Barbara et Sébastien avec qui je formais le groupe des 4, Stéphane, Ronald, Goulven, mon collègue mélomane de la combi, et Chantal.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au CEA avec qui j'ai vécu de grands moments et qui ont été de réels soutiens. Je pense notamment à mes camarades d'Irtélis et à de nombreux emmaîotés tels que Benoit, Arounie, Agnès, Pauline, Sasha, Yohan, Robin, Damien, Arezki, Clémence, etc. avec qui j'ai vécu de grandes expériences humaines et de grands moments de joie. Je souhaitais également faire un petit clin d'œil à mes amis de PhD Talent qui m'ont beaucoup apporté cette dernière année de thèse.

Je souhaitais enfin remercier ceux qu'il m'est impossible d'omettre : ma mère, mes deux sœurs , Elise et Stéphanie, Handy, et toute ma troupe d'amis du lycée avec un clin d'œil à Thomas, Guillaume, Isabelle et Clochette qui ont fait preuve de patience pour me supporter dans les moments difficiles !! Merci à vous tous car c'est grâce à votre soutien que j'ai pu aller au bout de cette expérience.

Abréviations

Abréviations

Ac	acétyle
ALPB	adipocyte lipid binding protein
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
°C	degré Celsius
cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CEA	Commissariat à l’Energie Atomique et aux Energies Alternatives
conv.	conversion
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBN	diazabicyclononène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène
DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylecarbodiimide
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DSV	Direction des Sciences du Vivant
E	enzyme
EDC	<i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N</i> ’-éthylcarbodiimide
e.d.	excès diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
GP	groupement protecteur
HOBt	hydroxybenzotriazole
HO-Su	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
HPLC	chromatographie liquide haute performance (ou haute pression)
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
HSQC	corrélation hétéronucléaire à simple quantum
iBiTec-S	Institut de Biologie et de Technologies de Saclay
ⁱPr	isopropyle
IR	infra-rouge
Lys	lysine
LDA	diisopropylamidure de lithium

mass %	pourcentage massique
Me	méthyle
mmol	millimole
mol %	pourcentage molaire
mol	mole
μw	micro-ondes
n.d.	non déterminé
n.r.	non reproductible
PEI	polyéthylènimine
Pf.	point de fusion
Ph	phényle
PLP	phosphate de pyridoxal
PMP	phosphate de pyridoxamine
ppm	partie par millions
pyrr.	<i>N</i> -pyrrolidinyle
Rdt	rendement
R_f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
SCBM	Service de Chimie Bioorganique et de Marquage
t.a.	température ambiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butyle
TFA	acide trifluoroacétique
TfO	triflate
THF	tétrahydrofurane
TOF	temps de vol
U.V.	ultra-violet
vol %	pourcentage volumique

Introduction générale

Introduction générale

L'azote est un élément d'une importance capitale en chimie. Malgré son nom, dérivé du grec, signifiant « privé de vie », il constitue avec le carbone, l'oxygène et l'hydrogène, un des principaux composants du Vivant. Mis à part le diazote qui est remarquablement inerte, les autres composés contenant de l'azote sont généralement très réactifs.

L'azote fait partie du groupe des éléments p, dans la colonne 15 VA du tableau périodique. Cet élément peut posséder de nombreux degrés d'oxydation, allant de -III à +V. Il s'agit du quatrième élément le plus électronégatif de toute la classification périodique après le fluor, l'oxygène et le chlore. Du fait de ces propriétés, l'azote associé à d'autres éléments, est un constituant de très nombreuses fonctions chimiques : on le trouve ainsi dans de très nombreux composés, aussi bien organiques qu'inorganiques. Les acides aminés, constituants des protéines, les alcaloïdes, souvent utilisés pour leurs propriétés pharmacologiques, les sels d'ammonium utilisés comme engrais sont parmi les composés importants qui contiennent de l'azote.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés organiques contenant un atome d'azote. En effet, de nombreux composés azotés se révèlent être bioactifs et le développement de nouvelles voies d'accès sélectives à ce type de composés reste être un véritable enjeu industriel, dans les domaines pharmaceutique et cosmétique notamment.

Dans un premier chapitre, nous évoquerons le développement d'une méthodologie de synthèse ayant pour but d'accéder à des acides α -aminés en s'inspirant d'une réaction biosynthétique, la transamination. Dans le deuxième chapitre, nous développerons une voie d'accès originale aux 2-azadiènes à partir d'imines en présence d'oxygène. Enfin, dans une dernière partie, nous exposerons les travaux réalisés sur la synthèse d'acides β -aminés faisant appel à une réaction d'addition conjuguée d'un équivalent synthétique de l'ammoniac chiral sur un alcène diactivé.

Chapitre 1.
Synthèse d'acides d' α -aminés :
isomérisation 1,3 d'imines

Chapitre 1. Synthèse d'acides d' α -aminés : isomérisation 1,3 d'imines

Les acides α -aminés représentent une classe de composés essentiels à la vie. En effet, ces composés constituent les briques élémentaires de nombreuses macromolécules comme les peptides, les protéines ou les peptidoglycanes. Dans la Nature, nous distinguons les acides α -aminés protéinogéniques, qui sont nécessaires à la synthèse des protéines (au nombre de 20 pour de nombreuses espèces, dont l'Homme), et les acides aminés non-protéinogéniques, que l'on dénombre par centaines. Mis à part la glycine, tous les acides α -aminés protéinogéniques sont chiraux.

Le développement de méthodes de synthèse asymétrique d'acides aminés naturels ou non-naturels est devenu indispensable. En effet, de nombreux composés ayant des propriétés biologiques ou pharmaceutiques, possèdent un ou plusieurs acides aminés dans leur structure : nous pouvons citer, par exemple, la vancomycine, un antibiotique important. Les chercheurs ont donc exploré de nouvelles voies d'accès à ces motifs permettant de conduire à la synthèse de composés biologiquement actifs.¹

Dans la Nature, la réaction de transamination est une des principales voies de biosynthèse des acides aminés. Cette réaction, qui consiste en un transfert de deux groupements fonctionnels entre deux molécules, un acide α -aminé et un α -céto acide, a intéressé de nombreuses équipes et celles-ci ont cherché à adapter cette voie d'accès à la synthèse organique de molécules bioactives. L'étape clé de cette réaction réside dans l'isomérisation 1,3 énantiosélective d'une imine générée intermédiairement à partir d'un céto acide et d'une amine. A notre connaissance, peu de travaux ont conduit à des méthodologies de synthèse permettant d'obtenir avec un bon excès énantiomérique des acides α -aminés. Dans ce contexte, nous avons choisi au laboratoire de développer une nouvelle méthode d'accès aux acides α -aminés à partir d'imines en s'inspirant de la réaction de transamination.

Parmi les nombreuses voies d'accès asymétriques aux acides α -aminés connues dans la littérature,² nous avons choisi de faire un rapide rappel sur des méthodes faisant intervenir des imines comme précurseurs d'acides aminés.

1.1 Synthèse d'acides α -aminés : rappels bibliographiques

Dans les années 1980, des chercheurs ont mis au point une méthode d'alkylation énantiosélective d'imine dans des conditions de transfert de phase.³ Ainsi, à partir de l'imine formée par condensation du glycinate de *tert*-butyle et de la benzophénone, il a été possible d'obtenir le produit d'alkylation avec un excès énantiomérique de 99,5 % en utilisant de l'hydroxyde de césium monohydraté, en présence d'un catalyseur chiral dérivé de la cinchonidine (schéma 1).⁴

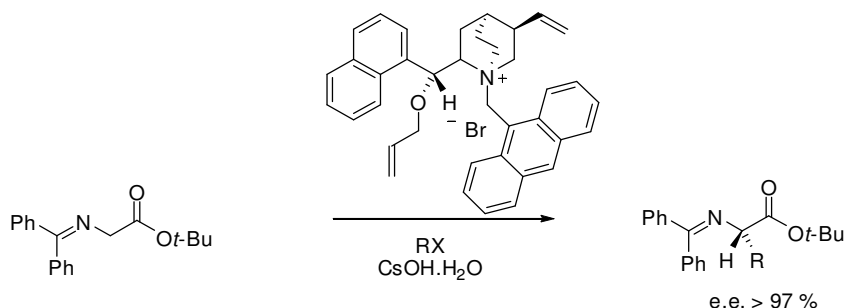


Schéma 1

L'alkylation diastéréosélective d'énolates à -78°C est également une méthode permettant d'obtenir d'excellents excès. Pour cela, une imine chirale énantiopure est préparée tout d'abord à partir d'une cétone chirale puis l'alkylation de l'énolate correspondant est réalisée en présence de LDA et d'un halogénure (schéma 2). L'hydrolyse acide de l'imine obtenue et de la fonction ester conduit à l'acide α -aminé. Cette méthode a permis d'obtenir d'excellents e.e. en utilisant comme cétone la 2-hydroxy-3-pinanone.⁵

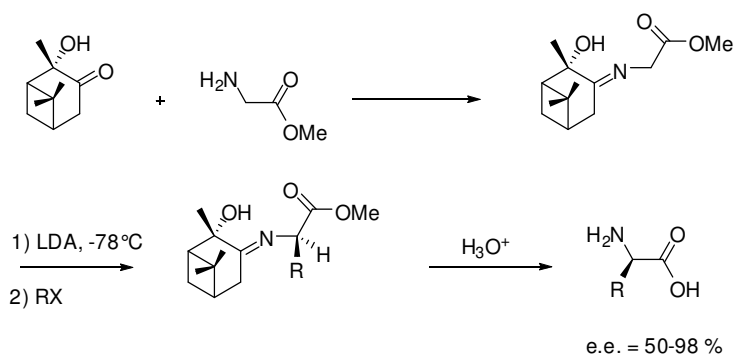


Schéma 2

L'introduction d'un deuxième auxiliaire chiral sur l'imine de départ, à l'aide d'un ester chiral, permet d'obtenir une excellente diastéréosélectivité lors de l'alkylation. Par cette méthode, il est possible de synthétiser des acides α -aminés avec des e.e. supérieurs à 80 % (schéma 3).⁶

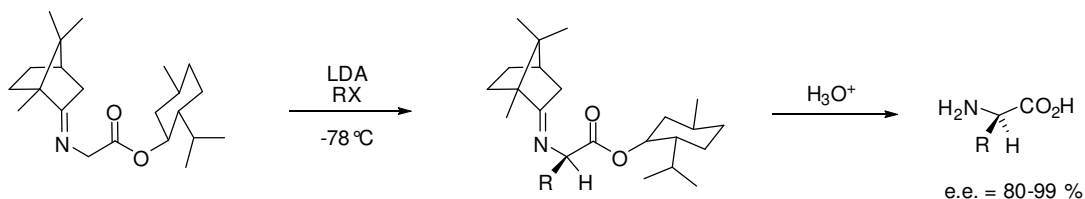


Schéma 3

La carboxylation asymétrique d'imines en milieu basique a été décrite par Duhamel.⁷ Ainsi, l'imine est déprotonée à l'aide d'un amidure chiral, puis l'anion correspondant est sélectivement carboxylé en présence de chloroformiate d'éthyle. L'hydrolyse en milieu acide permet d'obtenir l'ester éthylique de la phénylglycine avec un e.e. de 40 % (schéma 4)

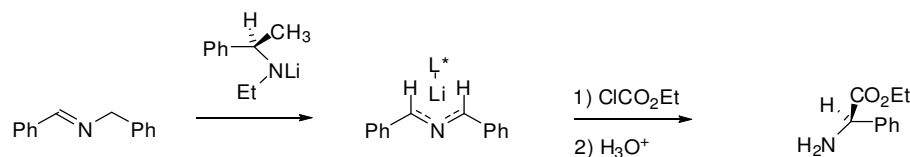


Schéma 4

Il est également possible de réaliser la déraccémisation d'un α -amino ester par une réaction de protonation énantio- ou diastéréosélective. Pour cela, la fonction amine est protégée sous la forme d'une imine, puis l'alcoolate correspondant est généré à l'aide d'une base de type *tert*-butylate de potassium ou LDA. L'addition d'un acide chiral énantio pur permet alors de protoner sélectivement l'une des faces de l'énolate *pro*-chiral formé (schéma 5).⁸

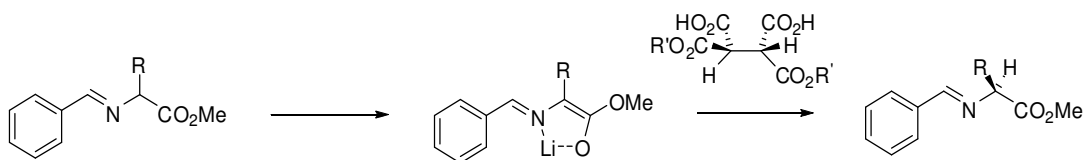


Schéma 5

Dans toutes ces voies de synthèse, la cétone ou l'aldéhyde de départ utilisé pour former l'imine est régénéré lors de l'hydrolyse de celle-ci. Cependant, ceci n'est pas le cas dans certaines réactions.

Ainsi, la réaction de Strecker asymétrique permet d'accéder à des acides α -aminés optiquement actifs à partir de la réaction d'une amine chirale avec un aldéhyde pour former une imine chirale. Cette dernière réagit avec cyanure pour former un α -amino nitrile qui, après hydrolyse acide et hydrogénolyse du groupement méthylbenzylamine, conduit à l'acide α -aminé correspondant (schéma 6).^{1c,9} Cette méthode permet également d'obtenir d'excellents résultats à partir de sulfinimines synthétisées à partir de sulfoxydes énantiopurs.

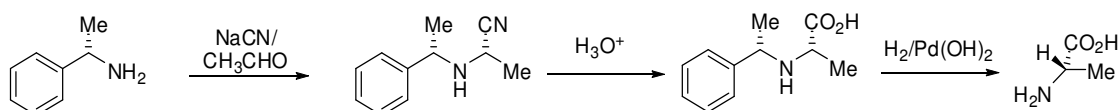


Schéma 6

Parmi les voies d'accès asymétriques aux acides α -aminés, nous pouvons également citer les réactions entre des *N*-sulfinimylamino esters et des composés organométalliques¹⁰ ou la synthèse d'aziridines 2-carboxylates à partir de *N*-sulfinimines chirales et de bromoacétate d'alkyle.¹¹

La biosynthèse des acides aminés par transamination se distinguent de ces différentes méthodes de synthèse chimique par l'économie d'atomes réalisée par l'isomérisation 1,3 de l'imine générée intermédiairement. En effet, le proton servant à reprotoner l'anion azaallyle provient à l'origine de l'imine de départ. Un tel mécanisme permettrait d'envisager une synthèse chimique d'acides α -aminés faisant intervenir une isomérisation 1,3 d'imines catalysée en milieu basique. Dans ce contexte, nous nous sommes inspirés de la réaction de transamination pour développer une nouvelle voie d'accès catalytique aux acides α -aminés.

1.2 Isomérisation 1,3 d'imines : étape clé de la transamination

Les réactions de transamination permettent d'assurer le transfert d'une fonction aminée d'un acide α -aminé à un α -céto acide. Ces réactions interviennent principalement lors du métabolisme des acides aminés et sont catalysées par des enzymes, les aminotransférases (également appelées transaminases).

1.2.1 Les transaminases : des enzymes essentielles à la vie

Les transaminases, ou aminotransférases, sont des hétéroenzymes constituées :

- d'une apoenzyme : une molécule de nature protéique qui permettra d'apporter les différentes sélectivités de la réaction,
- d'un coenzyme : une molécule organique de petite taille, de nature non-protéique qui sert généralement de donneur de groupement fonctionnel.

Les aminotransférases ont pour coenzyme un dérivé de la vitamine B6, le phosphate de pyridoxamine (PMP). C'est un coenzyme prosthétique, c'est-à-dire qu'il est lié de façon covalente à l'apoenzyme. Il est présent dans de nombreuses enzymes comme dans les racémases, les décarboxylases, les déhydrogénases, les aminotransférases, etc. Dès les années 1950, Snell s'intéressa aux réactions catalysées par la vitamine B6¹² et découvrit le rôle de la pyridoxamine dans le mécanisme, dit « ping-pong », de la transamination (figure 1).

En effet, un α -céto acide va réagir tout d'abord avec le PMP, lors d'une première demi-transamination, pour former un acide α -aminé et libérer le phosphate de pyridoxal (PLP). Ce dernier va ensuite réagir avec un deuxième acide α -aminé, dans une deuxième demi-transamination, pour réaliser la réaction inverse et reformer le PMP en libérant un deuxième α -céto acide.

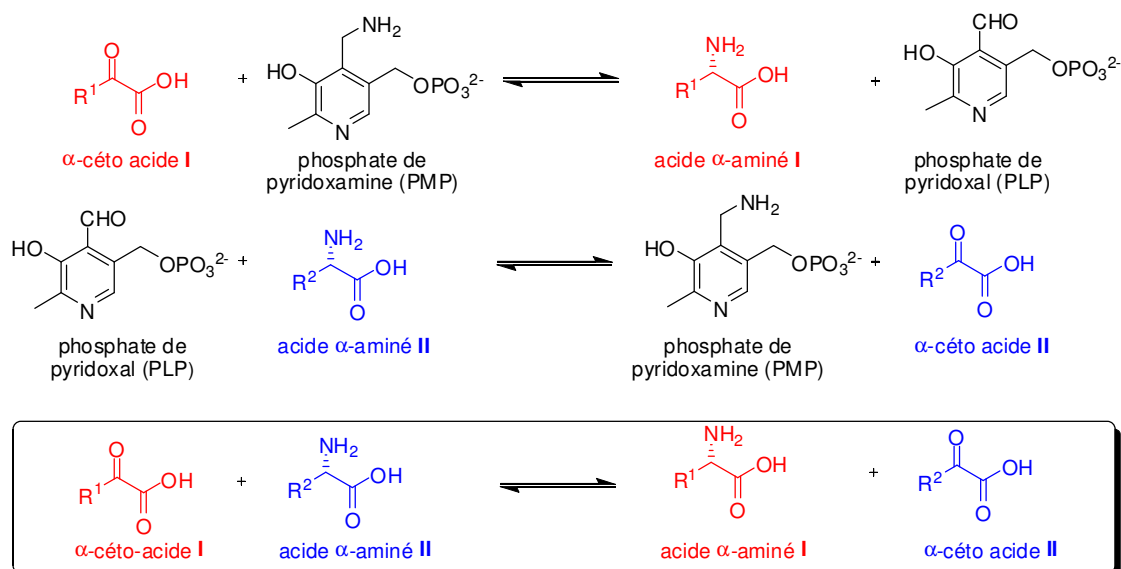


Figure 1

Les réactions enzymatiques sont des réactions spécifiques permettant d'obtenir un produit de façon hautement sélective. Pour cette raison, l'utilisation industrielle d'enzymes pour la synthèse de petites molécules énantio-enrichies connaît des développements importants depuis les années 1990. Cependant, en raison de leur spécificité de substrats, il n'est pas possible de mettre au point une méthode générale de synthèse organique à partir d'enzymes uniques.¹³ De plus, les enzymes étant des catalyseurs biologiques, les conditions opératoires de composés organiques (pH, pression, température) doivent être proches des conditions d'activité optimale de ces catalyseurs.

Pour contourner ces difficultés de spécificité et de conditions opératoires, de plus en plus de travaux se tournent vers une approche biomimétique. On appelle synthèse biomimétique la transposition de réactions enzymatiques dans le cadre de la chimie organique de synthèse.¹⁴ Pour réaliser une synthèse biomimétique, il est important de comprendre le mécanisme du processus enzymatique que l'on veut imiter. Comme nous l'avons expliqué précédemment (figure 1), la réaction de transamination est en fait une succession de deux demi-transaminations.

Dans la première transamination (schéma 7), l' α -céto-acide se condense au phosphate de pyridoxamine pour former la cétimine **1**. Une lysine portée par la transaminase vient arracher le proton *pro-S* du méthylène de la cétimine. La protonation de la

face *Si* de l'anion azaallyle **2** formé conduit à l'aldimine chirale **3**. Cette dernière est ensuite hydrolysée en un acide α -aminé et en phosphate de pyridoxal.¹⁵

Un deuxième acide aminé est ensuite consommé pour régénérer le phosphate de pyridoxamine et un deuxième α -céto acide, selon un mécanisme similaire.

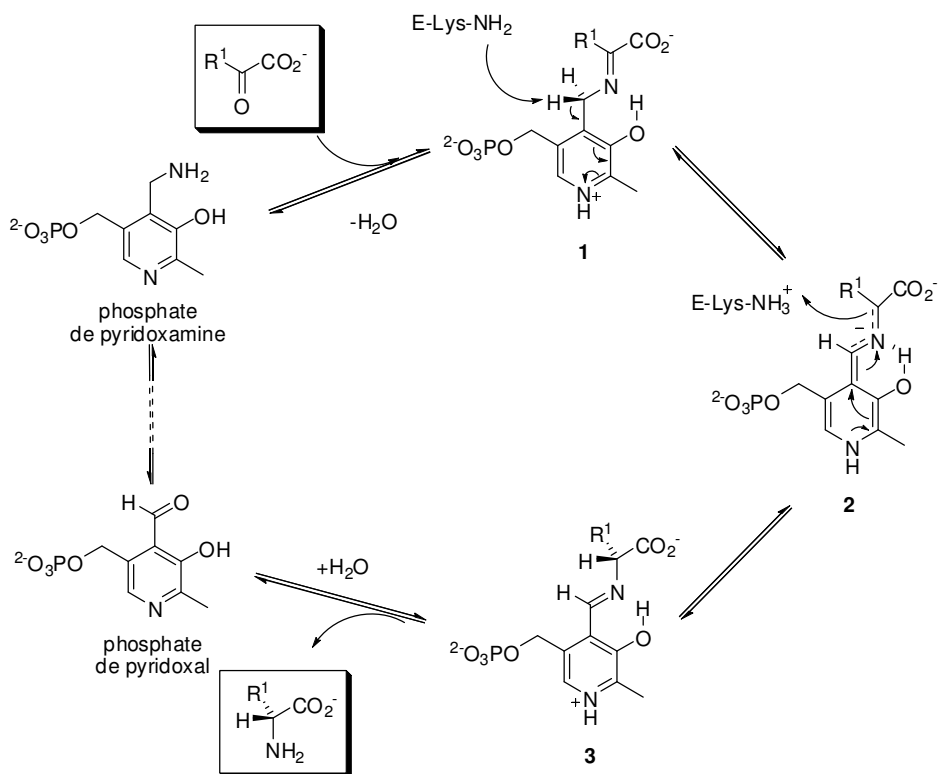


Schéma 7

Il apparaît que l'étape clé de ce mécanisme est l'isomérisation énantiosélective cétimine \leftrightarrow aldimine, qui consiste en un transfert 1,3 de proton.

Snell a étudié la réaction de transamination de manière non enzymatique en modifiant la pyridoxamine. Il a notamment remplacé différents groupements pour mettre en évidence l'importance des différentes fonctions portées par le noyau pyridinique.¹⁶

1.2.2 Les réactions utilisant un motif pyridoxamine comme co-facteur

De nombreuses équipes se sont inspirées de ce mécanisme biologique qui emploie un motif pyridoxamine comme coenzyme pour isomériser des imines. Ainsi, des chercheurs se sont interrogés sur le rôle du groupement lysine de l'enzyme qui est responsable de la sélectivité obtenue. En effet, ils ont mimé la fonction chirale de la

lysine en utilisant d'autres groupements chiraux portés par un analogue du coenzyme ou bien par une source de chiralité extérieure. Dans de nombreux cas, l'utilisation d'un cation métallique (de type Cu^{II} ou Zn^{II}) est indispensable pour structurer le système.

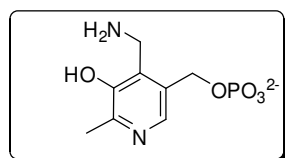
1.2.2.1 Réactions avec des pyridoxamines portant un bras chiral

Breslow a commencé ses recherches sur des analogues d'enzyme à pyridoxamine au début des années 1980. Dans un premier temps, sa stratégie consistait à modifier le motif pyridoxamine en remplaçant le groupement phosphate par une autre fonction chimique. En effet, d'après les observations de Witkop et Beiler, la présence de ce groupement n'est pas indispensable lors d'une réaction de transamination non-enzymatique.¹⁷

Ainsi, Breslow a constaté qu'en fonctionnalisant la pyridoxamine par une chaîne latérale comportant une fonction chimique capable de réaliser une réaction acido-basique, telle qu'une fonction amine, la vitesse de réaction de la transamination était considérablement augmentée par rapport au cas de la pyridoxamine originale.¹⁸ De même, la longueur de la chaîne a une importance car l'ammonium formé doit être capable de reprotoner l'anion azaallyle au niveau du carbone *pro*-chiral. Les essais réalisés avec un co-facteur où la pyridoxamine est liée à un bras portant une amine et un centre stéréogène ont permis de conduire à des acides aminés avec un léger excès énantiomérique (e.e. = 39 %) en utilisant comme cation métallique Zn^{II} (figure 2).

Pour augmenter cet excès, Breslow rigidifia la structure de son analogue en remplaçant le noyau pyridinique par un noyau 5,6,7,8-tétrahydroquinolinique (figure 2).¹⁹

Phosphate de pyridoxamine



Analogues synthétisés par Breslow

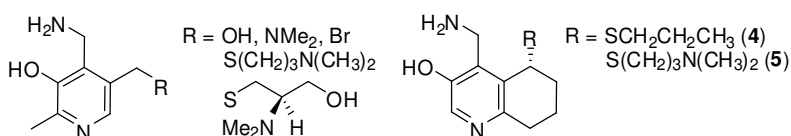


Figure 2

La contrainte stérique due à la présence d'un cycle supplémentaire dans le composé **5** permet de se rapprocher de la réaction enzymatique en forçant le transfert de proton à se faire sur une seule face (schéma 8).

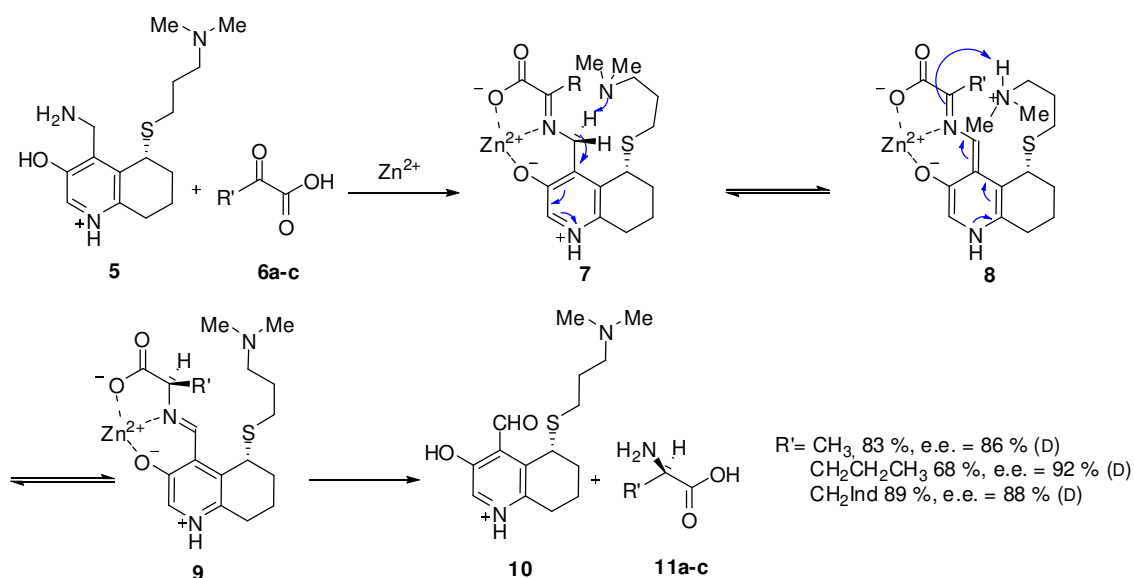


Schéma 8

L'influence de la chaîne latérale aminée du composé **5** est visible et permet d'obtenir des dérivés d'acides aminés avec d'excellents excès énantiomériques (proches de 90 %) et de bons rendements. Cependant, la préparation de l'analogue de la pyridoxamine **5** nécessite de nombreuses étapes de synthèse (17 étapes, avec 1 % de rendement global).

Il est à noter que lorsque la chaîne latérale ne comporte pas de fonction amine et ne peut donc pas jouer un rôle catalytique, l'excès énantiomérique redevient modeste (dans le cas de la norvaline, avec le composé **4** où $R = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e.e. = 16 % (L)).

Parallèlement, le groupe de Kuzuhara a développé une méthodologie de synthèse d'acides α -aminés en se servant d'analogues chiraux du pyridoxal ayant une structure de type pyridophane : dans ce cas, ce n'est pas une chaîne latérale qui permet l'induction de chiralité mais celle-ci se fait grâce à la présence d'un pont ansa (figure 3). Ainsi les composés **12** et **13** ont permis de préparer des acides aminés avec des excès énantiomériques supérieurs à 80 %, mais avec des rendements modestes, en utilisant comme cation métallique Zn^{II} .²⁰

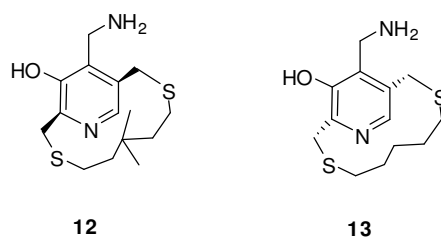


Figure 3

1.2.2.2 Réactions mettant en jeu une pyridoxamine et un environnement chiral

1.2.2.2.1 Les cyclodextrines

Lors de ses travaux sur les analogues de pyridoxamine comportant un bras chiral catalytique, Breslow avait réalisé une étude en greffant le motif pyridoxamine sur une β -cyclodextrine.²¹

Il était intéressant d'étudier l'influence de la cavité chirale d'une β -cyclodextrine sur la sélectivité de transfert de proton. Dans cette approche, ce n'est plus la présence d'un métal qui va structurer le système mais les interactions entre la chaîne alkyle de l'acide aminé et la cavité de la cyclodextrine.

Dans un premier temps, la pyridoxamine a été fixée sur la face primaire de la β -cyclodextrine à l'aide d'une fonction thioéther (figure 4).²² La première constatation a été la mise en évidence d'une nette sélectivité de substrat que générait ce type de structure. En effet, des interactions peuvent exister entre la cavité hydrophobe de la cyclodextrine et la partie aromatique de certains α -céto acides. Ainsi, dans des conditions basiques (pH = 9,3), les taux de transamination des acides phénylpyruvique et indolpyruvique en phénylalanine et en tryptophane augmentent considérablement alors que pour l'acide pyruvique la réaction est restée inchangée par rapport à la réaction avec la pyridoxamine simple. Grâce aux interactions hydrophobes, la transamination a lieu à l'intérieur de la cavité chirale, ce qui permet d'augmenter considérablement l'induction en faveur de l'isomère L. Ainsi le ratio optique est de 5:1 pour la phénylalanine et de 2:1 pour le tryptophane.

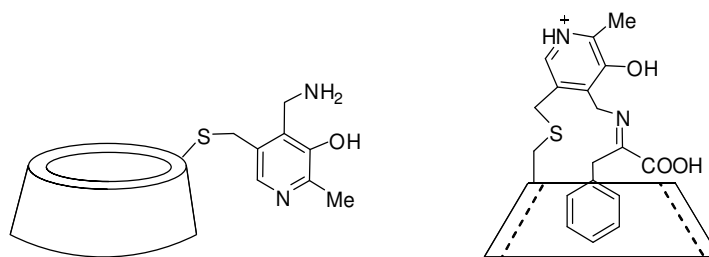


Figure 4

D'autres types d'insertion de l'unité pyridoxamine sur des cyclodextrines (greffage sur la face secondaire, greffage par un dithiol, etc.) ont été réalisés mais ceux-ci n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Ainsi, le greffage sur la face secondaire a mené à un système deux fois moins performant que celui correspondant à un greffage sur la face primaire.²³

Les dérivés **14** et **15** comportant des motifs aminés ayant pour but de mimer la lysine présente dans le modèle biologique ont également été préparés, respectivement, par Breslow et Tabushi (figure 5).²⁴

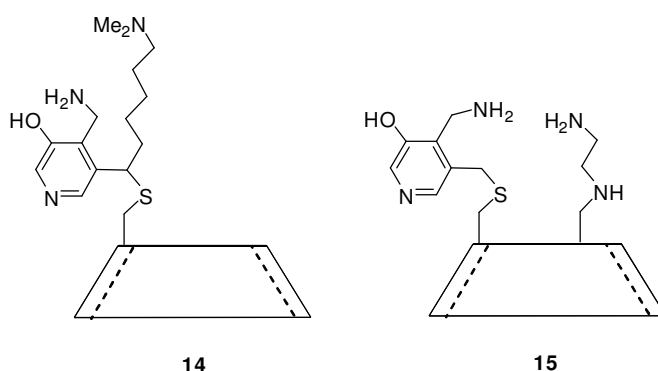


Figure 5

L'analogue **15**, où la pyridoxamine et la diamine sont greffées sur deux unités sucres différentes s'est avéré être le plus spécifique (e.e. > 90 % en faveur de l'énantiomère L dans les cas de la phénylglycine, la phénylalanine, et le tryptophane). La présence de la deuxième fonction amine présente dans le groupement éthylènediamine permet une accélération du transfert de proton.²⁵

Breslow a également greffé des pyridoxamines sur d'autres types de macrocycles hydrophobes synthétiques tels que des sels de tétramines cycliques.²⁶ Pour les mêmes raisons, une sélectivité de substrat avec les acides aminés capables d'interagir avec le cycle a été observée.

1.2.2.2.2 Les polymères

Depuis le début de cette décennie, Breslow s'intéresse à l'utilisation de polymères comme environnement pour réaliser la réaction de transamination non-enzymatique. Pour cela, il a greffé des motifs pyridoxamines sur des polyéthylènimines (PEI) à l'aide de fonctions thioéthers.²⁷ La présence du polymère permet notamment d'augmenter la vitesse de réaction mais également d'augmenter la sélectivité de substrat grâce aux interactions hydrophobes. L'ajout d'acide 2-amino-2-phénylpropionique permet de régénérer la pyridoxamine, mais avec un faible turnover.²⁸ Cependant, Breslow essaya de réaliser cette réaction en ne liant plus la pyridoxamine au PEI mais en utilisant un PEI chiral. Les chaînes alkyles du PEI permettent de créer une poche hydrophobe chirale qui peut mener, comme dans le modèle biologique, à une induction chirale (schéma 9).²⁹

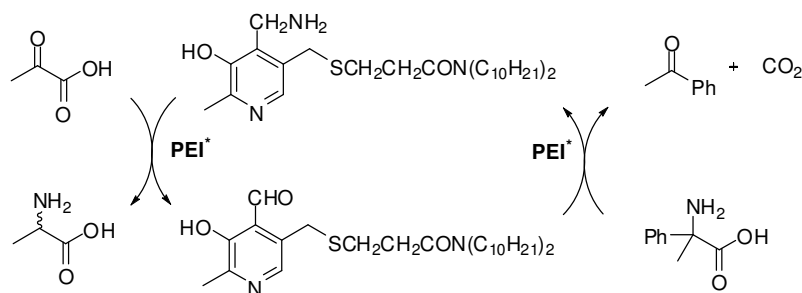


Schéma 9

Cette méthode permet d'obtenir de très bons excès, mais du fait que la base de Schiff formée avec le pyridoxal peut rapidement racémiser, il y a une perte de la sélectivité au cours du temps.³⁰ Pour atténuer ce problème de racémisation, il faut que le co-facteur (remplaçant le coenzyme) soit lié de façon covalente au polymère chiral pour ralentir la racémisation.

Dans une autre étude, Breslow a utilisé des tripeptides sur lesquels a été greffée une pyridoxamine.³¹ Cependant, les réactions de transamination utilisant ces composés se font avec une faible énantiosélectivité. Par contre, les polyamines énantio-pures obtenues par réduction de ces tripeptides par du BH₃ permettaient de créer des systèmes catalytiques menant à des e.e. modestes (e.e. max = 54 %) (schéma 10).

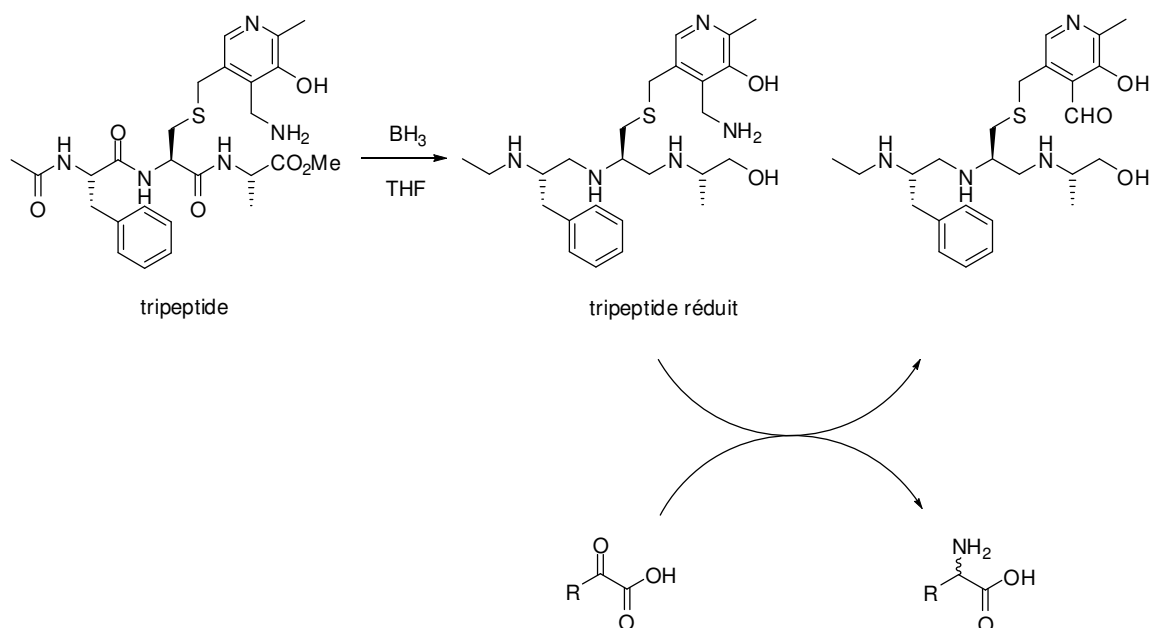


Schéma 10

1.2.2.2.3 Les cavités protéiniques

Le repliement des protéines crée des environnements chiraux. Distefano a utilisé la cavité formée par une protéine, l'adipocyte lipid binding protein (ALBP) comme site actif pour une réaction non enzymatique. Pour cela, il a greffé à l'aide d'un thioéther un motif pyridoxamine à l'intérieur de la protéine et a ainsi réalisé la demi-transamination de différents α -céto acides. Cette technique a permis d'obtenir des excès énantiomériques de corrects à très bons (de 42 % à 94 %, sauf pour la norvaline avec laquelle il obtient un racémique) mais, la faible conversion ne permet pas d'en faire une méthode préparative, pour le moment (conversion maximale de 46 %).³²

1.2.2.3 Réactifs utilisant des catalyseurs métalliques chiraux

1.2.2.3.1 Travaux de Bernauer et Deschenaux

Bernauer et Deschenaux ont étudié l'isomérisation énantiosélective de base de Schiff en basant leur stratégie sur la formation d'un complexe "base de Schiff-métal-ligand chiral" (schéma 11).³³

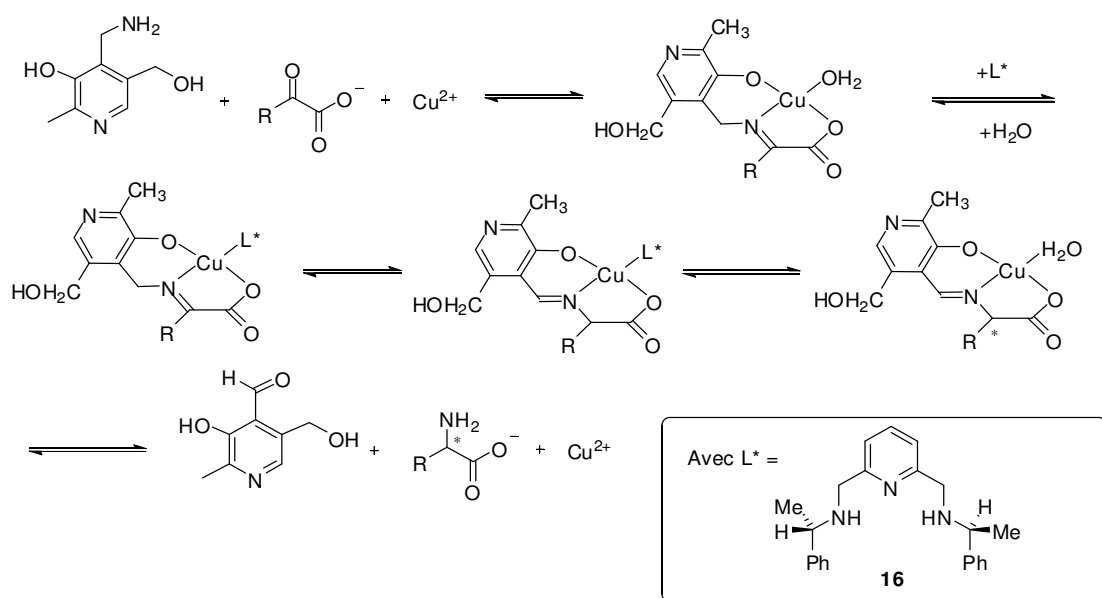


Schéma 11

En effet, lors de la condensation de la pyridoxamine avec l'α-céto acide en présence de cuivre pour former la base de Schiff, il va y avoir chélation du métal avec la base de Schiff. Par échange de ligands, une molécule d'eau va céder sa place au ligand chiral **16** pour former un complexe optiquement actif. Après isomérisation, il y aura de nouveau un échange de ligands jusqu'à la libération de la base de Schiff, qui donnera après hydrolyse le pyridoxal et un acide aminé chiral.

Cette méthode est non catalytique mais permet d'obtenir une bonne sélectivité pour de nombreux acides aminés (alanine, e.e. = 54 % ; leucine, e.e. = 48 %, valine, e.e. = 29 %).

1.2.2.3.2 Travaux de Jørgensen

Jørgensen a décrit la première demi-transamination entre des α-céto acides et le PMP catalysée par des acides de Lewis chiraux. Dans cette stratégie, l'acide de Lewis sert d'activateur pour le groupement carbonyle du pyruvate d'éthyle **17** et un solvant protique est le donneur de proton lors de l'isomérisation (schéma 12).³⁴ Son étude a permis de mettre en avant que certains acides de Lewis tels que Cu^{II} étaient inactifs et en se basant sur les travaux de Matsushima, de Matsumoto³⁵ et de Snell,³⁶ il a identifié d'autres sources d'amines possibles, comme la 4-picolylamine.

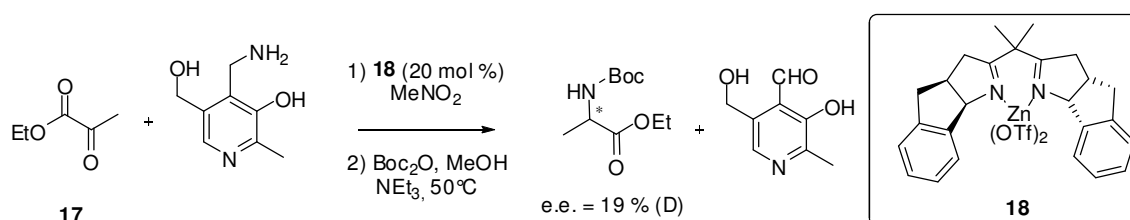


Schéma 12

Cette méthode utilisant des acides de Lewis en quantités catalytiques (Cu^{I} , Zn^{II} , Al^{III}), et des ligands chiraux, tels que des oxazolines, a permis de synthétiser l'alanine et le tryptophane avec des rendements allant de faibles à modestes (rendement max = 66 %) et des e.e. relativement modestes (e.e. max = 46 %).

1.2.2.4 Autres réactions utilisant des pyridoxamines

1.2.2.4.1 Autres supports de pyridoxamine

Imperiali voulait utiliser de nouvelles biomolécules fonctionnalisées pour éviter l'utilisation de métaux dans des réactions telles que la transamination.³⁷ Une série de polypeptides contenant un motif pyridoxal porté par un acide α -aminé a été préparée. Les essais de conversion de l'alanine en acide pyruvique à partir de ce type de polypeptide ont montré que la transamination se faisait en général plus rapidement en l'absence d'ions cuivreux.

1.2.2.4.2 Réactions s'inspirant de la structure de l'état de transition

Quelques équipes ont tenté de tirer parti de la structure de l'état de transition obtenu lors de la formation de la base de Schiff dérivée de la pyridoxamine.

Ainsi Nicholls a utilisé des polymères imprimés comme transaminases de synthèse.³⁸ Pour cela, il a synthétisé un analogue proche de la structure de l'état de transition admis, qu'il a ensuite utilisé comme empreinte pour ses polymères, obtenus par copolymérisation de l'acide méthacrylique et du méthacrylate d'éthylène glycol. L'avantage de cette technique est de pouvoir retrouver des activités proches de celles des enzymes et de travailler aussi bien dans des solvants aqueux que dans des solvants organiques. Nicholls a observé que l'utilisation de polymères dans le milieu réactionnel augmente considérablement la vitesse de réaction, mais l'augmentation la plus significative correspond à l'utilisation du polymère imprimé avec comme empreinte un analogue de l'état de transition. Ainsi la vitesse de réaction maximale a pu être multipliée par 15 par rapport à la réaction sans polymère. Ces travaux semblent

confirmer l'hypothèse de l'efficacité ces polymères imprimés comme systèmes catalytiques dans la synthèse asymétrique d'acides α -aminé non-naturels.

Schultz, quant à lui, a cherché à catalyser la formation de la base de Schiff entre le pyridoxal et un acide α -aminé par l'utilisation d'anticorps spécifiques à un haptène énantiopur de structure proche de l'aldimine désirée.³⁹ Un de ces anticorps s'est avéré capable de favoriser la formation d'une aldimine. De plus, seul un des deux énantiomères de l'acide aminé conduit à la formation d'imes. Cependant ces anticorps ne peuvent pas réaliser la réaction de transamination. Pour cela, il serait nécessaire d'introduire sur l'anticorps un site basique capable de catalyser l'isomérisation 1,3 de l'imine.

1.2.3 Les modèles utilisant des isomérisations 1,3-énantiosélectives

L'étape clé de la réaction de transamination est le transfert de proton 1,3 énantiosélectif d'imine. Comme nous l'avons dit au paragraphe précédent (1.2.2.), l'une des méthodes les plus efficaces pour reproduire cette sélectivité est de se rapprocher le plus possible du modèle enzymatique. Ainsi, de nombreuses équipes ont publié des méthodes de synthèse de composés chiraux azotés faisant intervenir ce type d'isomérisation.

1.2.3.1 Travaux de Cram

Dans les années 1960, Cram s'est intéressé au transfert de proton 1,3 énantiosélectif d'imes par catalyse en milieu basique fort (schéma 13).

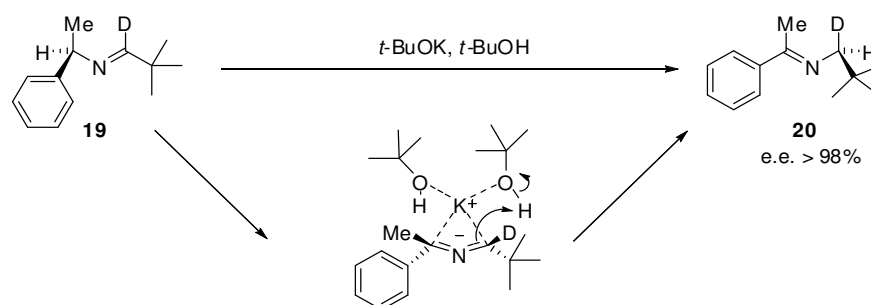


Schéma 13

Dans ces conditions, il a postulé que le mécanisme faisait intervenir un anion azaallyle. Lors de l'étude de l'isomérisation de l'imine **19**, il a constaté que l'imine réarrangée obtenue **20** était optiquement pure.⁴⁰

Cette sélectivité est due à la chélation du contre-ion qui permet de réaliser un transfert 1,3 de proton de telle sorte que la protonation se réalise sur la même face que celle où a eu lieu l'arrachage du proton par l'alcoolate. Des amines primaires énantio-pures peuvent être préparées grâce à cette méthode.⁴¹

Cram s'est également intéressé à la synthèse d'esters α -aminés en tentant de se rapprocher de la réaction biologique, et en utilisant une base de pKa faible, le diazabicyclononène (DBN). Il a remarqué que le transfert de proton se faisait de manière identique au cas d'une imine dérivée d'amine mais a souligné le problème de la délocalisation possible de la charge sur la fonction carbonyle (qui conduirait à un énolate dont la protonation risquerait de créer une racémisation).⁴² En utilisant une base plus faible, il n'a pas observé de délocalisation importante de la charge. Ainsi il obtient l'imine **22** avec un e.e. maximal de 23 % en utilisant le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) comme base en quantité sub-stœchiométrique (schéma 14).

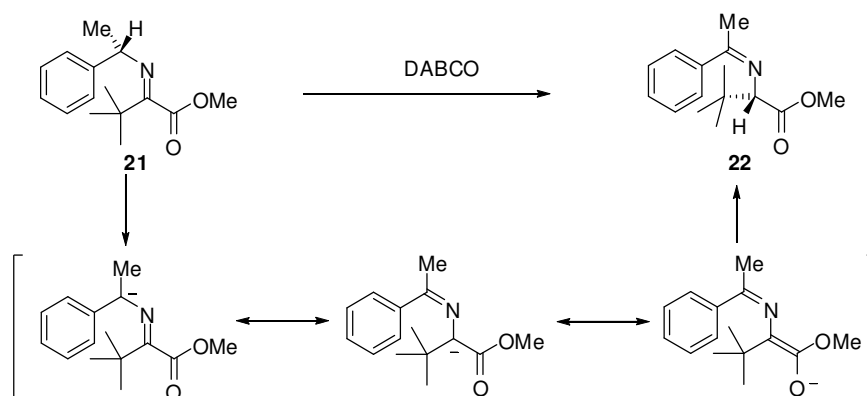


Schéma 14

1.2.3.2 Réactions utilisant des bases organiques

1.2.3.2.1 Travaux de Soloshonok

Soloshonok, étudiant la synthèse de composés fluorés, s'est inspiré des travaux de Cram pour mimer des réactions biosynthétiques permettant d'accéder à des amines chirales énantio-enrichies. Ainsi il a développé une méthodologie de synthèse d'amines α -trifluorométhylées basée sur un transfert de chiralité énantiosélectif (schéma 15).⁴³

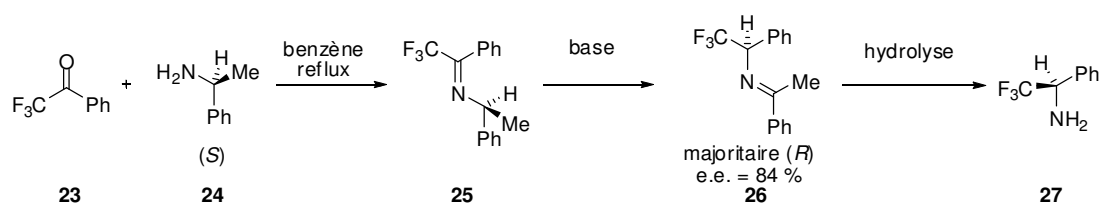


Schéma 15

La présence du groupement trifluorométhyle sur la cétone de départ **23** permet d'utiliser des bases faibles telles que la triéthylamine ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène (DBU) et de réaliser un transfert de chiralité (avec la triéthylamine, rendement de 64 %, e.e. = 50 % ; avec le DBU : rendements = 73-98 %, e.e. = 81-97 %).

Depuis peu, cette équipe a développé un système catalytique pour réaliser ces réactions en continu et a montré que cela permettait d'augmenter les e.e. tout en conservant de très bons rendements.⁴⁴

Soloshonok a également essayé d'appliquer cette réaction à la synthèse asymétrique de dérivés d'acides aminés à partir des α -céto acides correspondants (schéma 16).⁴⁵ L'isomérisation 1,3 de l'imine **28** a bien lieu en milieu basique, cependant elle a conduit au composé racémique **30**. Cela est probablement dû à la délocalisation de la charge de l'anion azaallyle **29** sur le carbonyle de la fonction ester, comme l'avait indiqué Cram.

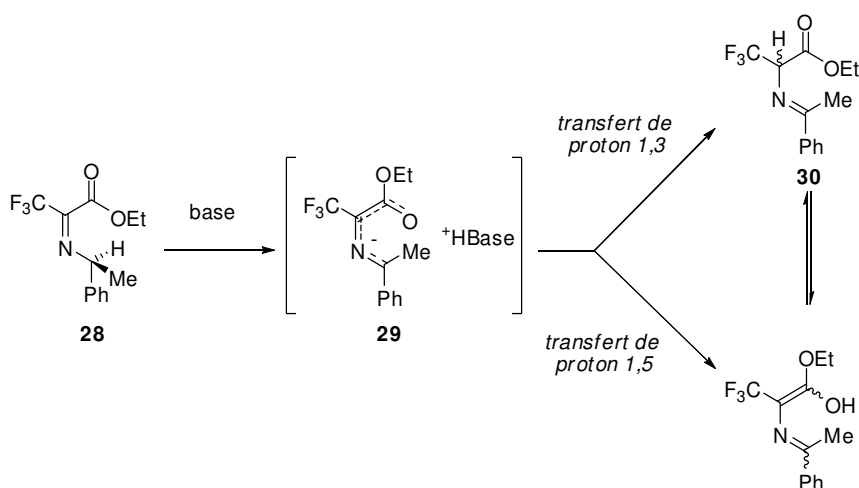


Schéma 16

Récemment, Soloshonok a modifié sa stratégie et a utilisé une imine achirale issue de la condensation de la benzylamine et d'une cétone fluorée en présence d'une base organique chirale dérivée de la cinchonidine.⁴⁶ L'e.e. maximal observé pour l'imine

transposée est seulement de 35 % et nécessite une quantité semi-stœchiométrique de catalyseur (50 % mol).

1.2.3.2.2 Travaux de Berg

L'utilisation d'une base organique chirale pour réaliser la transamination a intéressé Berg, qui étudia des catalyseurs bifonctionnels de type amidines et guanidines (schéma 17).⁴⁷ Les imines utilisées ont été préparées à partir d'un céto ester et d'une sulfone dérivée d'un aminothioxanthène servant de source de groupement amino.

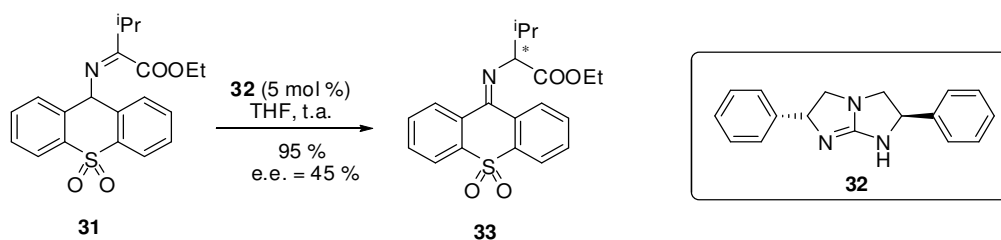


Schéma 17

Dans des conditions catalytiques, l'imine **33** résultant du transfert de proton 1,3 est observée avec des rendements corrects (45 à 99 %), mais avec un e.e. maximal de 45 %.

Pour ce type de catalyseurs, il aurait été possible d'envisager que le mécanisme de réaction ne comporte pas deux étapes mais une seule. En effet, il était supposé jusque dans les années 60, que le mécanisme du réarrangement méthylène-azométhine était bimoléculaire comme celui d'une réaction SE_2 '.⁴⁸ Néanmoins, Cram puis Berg ont réfuté cette hypothèse et ont démontré que cette réaction faisait bien intervenir une espèce anionique.

1.2.3.3 Base inorganique

Cram avait commencé l'étude de l'isomérisation 1,3 d'imines en se servant du *tert*-butylate de potassium comme base capable de déprotoner l'imine formée et de redonner son proton stéréosélectivement après réarrangement de l'anion azaallyle généré.

Cela inspira l'équipe de Zwanenburg dans le développement d'une méthodologie de synthèse énantiosélective d'amines à partir de cétones prochirales basée sur une isomérisation asymétrique d'imines (schéma 18).⁴⁹ Il choisit comme source de chiralité des alcoolates chiraux formés à partir de différents alcools et amino alcools

énantiopurs. Les résultats obtenus ont permis de montrer qu'en fonction de l'imine choisie, il pouvait y avoir une racémisation de l'imine isomérisée au cours de la réaction. Ainsi, il a été possible d'obtenir un excès énantiomérique de plus de 40 % dans le cas de l'amine **38**.

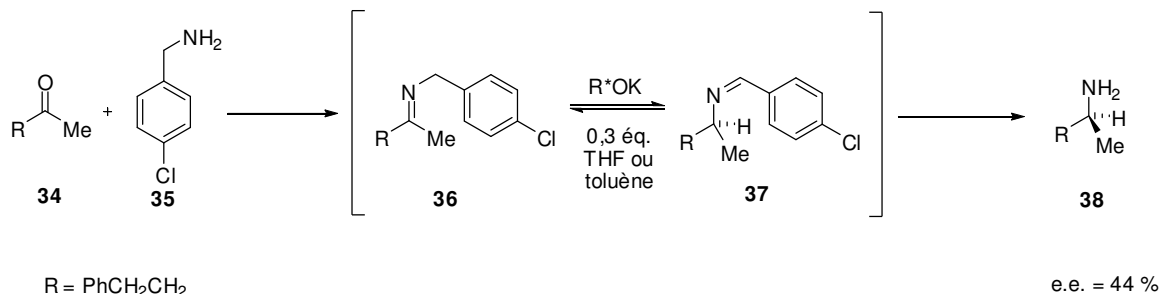


Schéma 18

Cainelli a utilisé le *tert*-butylate de potassium comme base pour la synthèse d'α-amino β-lactames diastéreoenrichis à partir de la diphenylméthanamine **40** qui sert donc de donneur de groupe amino (schéma 19). Il montra notamment que la quantité de base utilisée avait une forte influence sur la sélectivité.⁵⁰

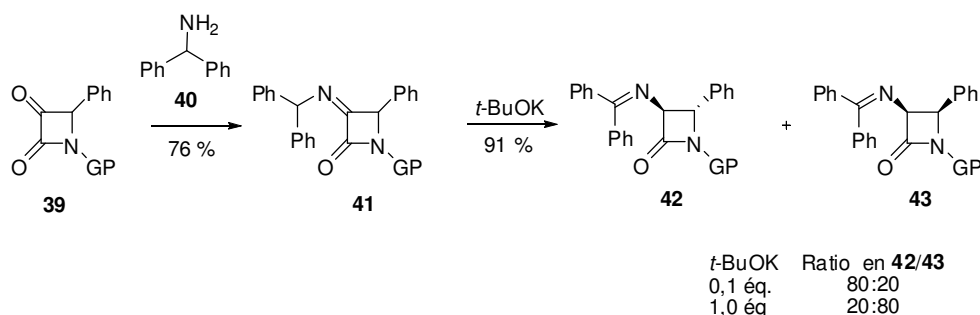


Schéma 19

En conclusion, la synthèse d'acide α-aminés à partir d'α-céto acides s'inspirant de la réaction de transamination est une voie d'accès aux acides aminés étudiée depuis plusieurs années. Malgré les nombreux travaux réalisés dans ce domaine, la plupart des méthodes développées conduisent à de faibles énantio- ou diastéréosélectivités. Pour cette raison, nous avons choisi de développer une nouvelle voie d'accès à ces acides aminés en nous inspirant des différents résultats obtenus dans l'étude de l'isomérisation stéréosélective d'imines.

1.3 Stratégie envisagée au laboratoire

Au laboratoire, nous souhaitons développer une méthode de synthèse asymétrique d'acides α -aminés s'inspirant de la réaction de transamination. En raison des travaux déjà réalisés concernant les analogues de pyridoxamines et les enzymes de synthèse, nous avons préféré nous consacrer à l'étude directe de l'isomérisation énantio- ou diastéréosélective d'imines obtenues à partir d'un dérivé d' α -céto acide et d'une amine sous l'influence d'une base (schéma 20).

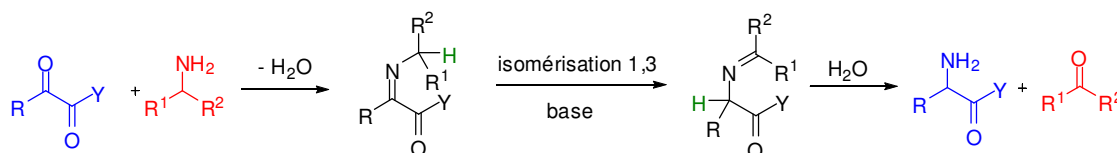


Schéma 20

Dans cette stratégie, la chiralité peut être portée soit par le dérivé d' α -céto acide, soit par l'amine de départ, soit par un élément extérieur, comme un réactif ou l'environnement.

Dans la réaction enzymatique, le déplacement des équilibres se fait grâce à la consommation des espèces produites dans le milieu. Dans notre cas, il fallait trouver un moyen de réaliser l'isomérisation 1,3 tout en limitant la réaction inverse. Pour cela on pouvait mettre à profit la différence d'acidité entre les protons H_a et H_b (schéma 21). Cette méthode nécessite donc d'employer une base capable d'arracher un proton, qui puisse être redonné par son acide conjugué pour conduire à l'imine isomère. En tenant compte des travaux réalisés dans ce domaine, nous nous sommes orientés vers l'emploi d'une base de type alcoolate ou amine. L'espèce donneuse de proton serait respectivement l'alcool ou le sel d'ammonium généré intermédiairement.

Les caractéristiques d'acidité des protons H_a et H_b sont des paramètres importants car c'est la différence d'acidité entre chacun de ces protons et celui de l'acide conjugué de la base utilisée qui déterminera les équilibres acido-basiques qui auront lieu au cours de l'isomérisation.

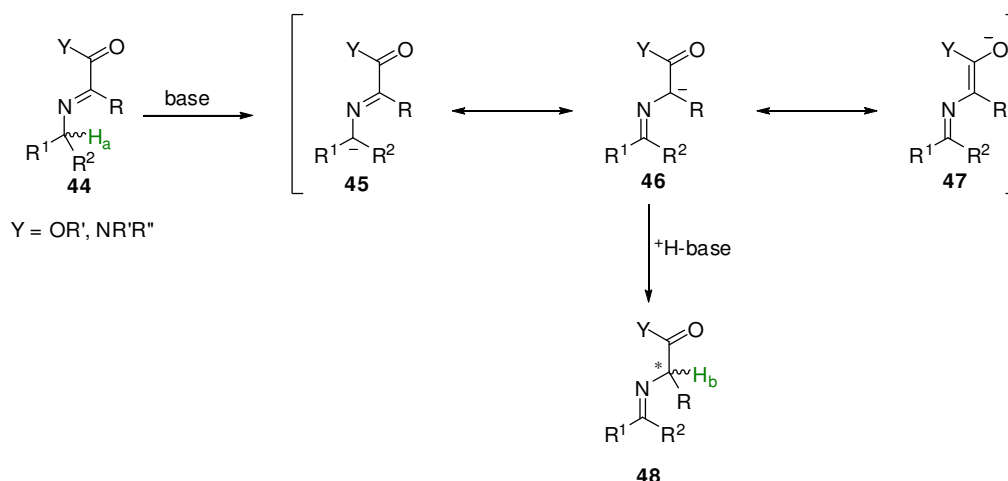


Schéma 21

La réaction de la base avec l'imine **44** conduit à un anion azaallyle pour lequel plusieurs formes mésomères peuvent être envisagées (**45**, **46**, **47**). Il est nécessaire que le proton H_a soit plus acide que le proton H_b afin d'orienter la série d'équilibres vers la formation de l'imine **48**. La formation de cette imine sera irréversible si le proton H_b est nettement moins acide que l'acide conjugué de la base. Dans ce cas, il est possible d'envisager d'utiliser une quantité de base sub-stœchiométrique, voire catalytique.

Comme nous l'avons évoqué, notre stratégie peut impliquer différentes sources de chiralité :

- Dans le cas où les produits de départ seraient achiraux, une base chirale devrait être utilisée.
- Si l'un des deux produits de départ est chiral, il est possible d'utiliser une base achirale. Il y a plusieurs possibilités pour l'emplacement du centre stéréogène (schéma 22) :
 - Il peut être porté par l'amine de départ soit directement au pied de la fonction amine, soit sur l'une des chaînes alkyles. Pour notre part, nous nous sommes intéressés uniquement à la première possibilité.
 - Il peut être porté par le dérivé d' α -céto acide, soit par une fonction ester ou amide, soit par la chaîne alkyle en alpha du groupement carbonyle. Souhaitant obtenir des acides α -aminés énantio-enrichis, nous n'avons retenu que la première possibilité.

Chiralité portée par l'amine

Chiralité portée par la cétone

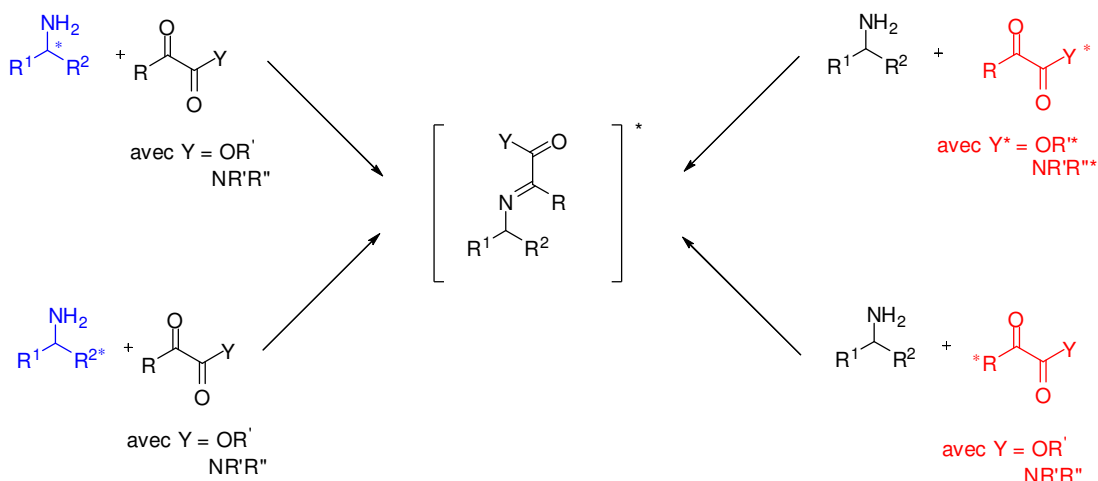


Schéma 22

La sélectivité de la réaction va se produire lors de la déprotonation de l'anion azaallyle. Elle va dépendre des interactions existant entre la base et l'imine de départ.

Pour qu'il y ait une bonne sélectivité, il est nécessaire qu'il y ait un contact intime entre ces deux espèces, probablement par l'intermédiaire du contre-ion. Ces interactions doivent être suffisamment importantes pour que la protonation de l'anion azaallyle se fasse exclusivement sur une seule face. Si ce n'est pas le cas, c'est-à-dire si un changement de face du contre-ion métallique est possible, cela entraînerait une perte de sélectivité.

Il est important de distinguer deux cas précis :

- Dans le cas où la source de chiralité est portée par la base ou par la cétone de départ, le groupement portant l'information chirale est toujours présent dans le milieu.
- Dans le cas où la source de chiralité est portée par l'amine, le centre stéréogène initial disparaît lors de la déprotonation. Dans ce cas, il est néanmoins envisageable de réaliser un transfert de proton énantiosélectif. Cela ressemble par certains aspects au concept de « mémoire de chiralité » développé par Fuji dans la chimie des énolates.⁵¹

Cette approche se distingue d'une protonation énantiosélective, qui serait également susceptible de conduire à l'imine résultant de l'isomérisation 1,3, et qui consisterait à additionner une source chirale de proton à l'anion formé préalablement. Au contraire, dans notre approche, la source de proton est présente dans le milieu puisqu'elle est générée par réaction de la base avec l'imine de départ.

Pour débiter l'étude du transfert de proton 1,3 lors de l'isomérisation d'imines, nous avons choisi de synthétiser l'alanine à partir de l'acide pyruvique **50** ($R = \text{Me}$, $Y = \text{H}$) ou de l'un de ses dérivés. En effet, il s'agit du plus petit acide aminé naturel chiral et son étude constitue un point de départ avant d'envisager d'accéder à des acides aminés de structures plus complexes.

Le choix des substituants Y , R^1 et R^2 des composés de départ doit permettre d'obtenir un proton H_a fortement acide et un proton H_b nettement moins acide que l'acide conjugué de la base. Pour cela, nous nous sommes principalement intéressés à deux amines, la diphénylméthanamine **40** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) et le (*R*)-phénylglycinate de méthyle **49** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$), qui possèdent toutes les deux un proton benzylique fortement acide.

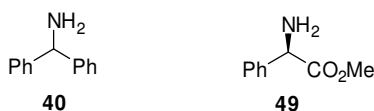


Figure 6

En ce qui concerne les dérivés d'acides pyruviques, nous avons choisi le pyruvate de méthyle ($Y = \text{OMe}$) ainsi que des α -céto amides dérivés de la pyrrolidine **51** et d'amines énantiopures issues de la proline **52-54**.

Il est important de remarquer que le proton H_b aura également un caractère acide remarquable en raison de sa position en alpha d'un dérivé d'acide carboxylique.

Enfin, il faut noter la possibilité de l'existence d'une tautomérie imine-énamine qui pourrait avoir une incidence sur les équilibres de la réaction. En effet, il est connu que les solvants polaires peuvent favoriser la forme tautomère énamine.⁵² Si c'est le cas pour nos composés, cela pourrait ralentir ou empêcher l'isomérisation.

1.4 Résultats expérimentaux

1.4.1 Synthèse des produits de départ

Afin de trouver la stratégie la plus pertinente et les conditions opératoires les plus efficaces, une série de tests d'isomérisation d'imines ont été réalisés à partir d'aldimines faciles d'accès. Par la suite, l'étude de l'isomérisation d'imines issues du pyruvate de méthyle et d'autres dérivés de l'acide pyruvique comportant une fonction amide a été plus approfondie.

1.4.1.1 Synthèse des cétones de départ

Dans le but d'étudier la synthèse de l'alanine à partir de dérivés de l'acide pyruvique **50**, des imines ont été préparées à partir de deux amines, la diphenylméthanamine **40** et le phénylglycinate de méthyle **49**. Enfin, les cétones utilisées étaient soit accessibles, comme le pyruvate de méthyle **51**, soit facilement synthétisables à partir de l'acide pyruvique. Ainsi, cinq céto amides **57-61**, dont quatre sont chiraux et énantionpurs, ont été synthétisés dans le but d'obtenir les imines correspondantes (figure 7).

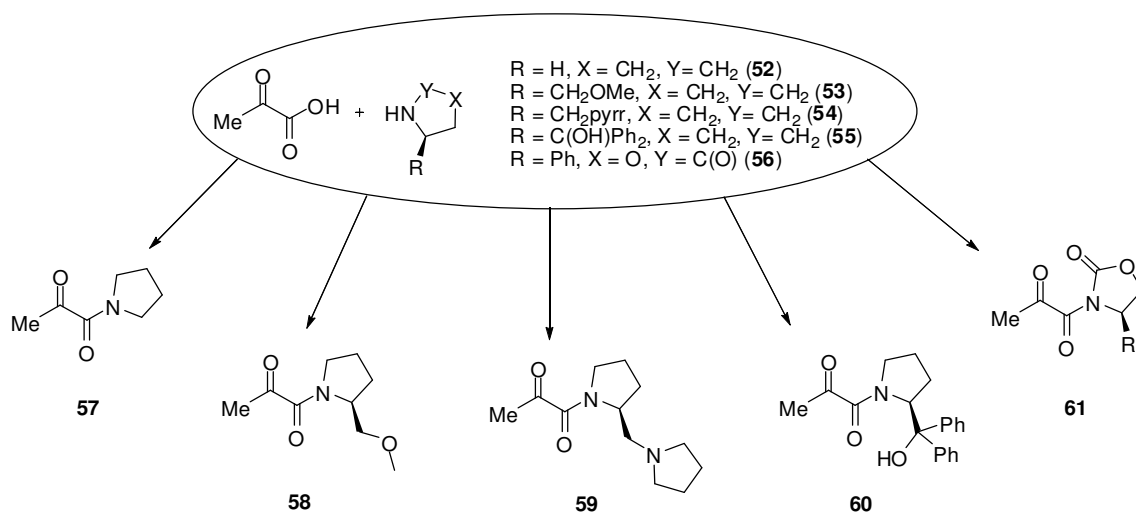


Figure 7

En raison du coût de ces auxiliaires chiraux, il s'est avéré nécessaire de mettre au point une méthode de couplage efficace entre le dérivé azoté et l'acide pyruvique (schéma 23).

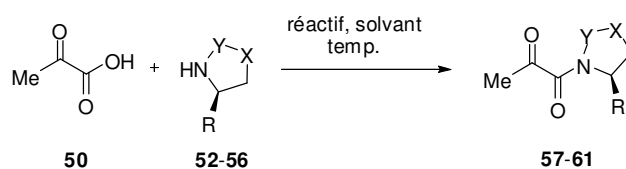


Schéma 23

Les résultats obtenus avec différentes méthodes utilisant des agents de couplage peptidique courants sont rassemblés dans le tableau 1.

Entrée	Composé	Amine	Réactif, solvant, temp. (°C)	Agent d'activation	Rdt (%)
1	57	52	CH ₂ Cl ₂ , 50°C	Cl ₂ CHOMe	58 ^a
2	57	52	EDC, 0,2 éq., CH ₂ Cl ₂ , t.a	HOBt	35
3	57	52	DMF (cat.), t.a., 2 h	SOCl ₂	24
4	58	53	EDC, 0,2 éq., CH ₂ Cl ₂ , t.a.	HOBt	20
5	58	53	CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis DCC 2 éq., CH ₂ Cl ₂ , -10°C	HO-Su	70
6	59	54	CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis DCC, 2 éq., CH ₂ Cl ₂ , -10°C, 3 j.	HO-Su	67
7	60	55	CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis DCC, 2 éq., CH ₂ Cl ₂ , -10°C, 3 j.	HO-Su	74
8	61	56	CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis DCC, 2 éq., CH ₂ Cl ₂ , -10°C, 3 j.	HO-Su	0
9	61	56	NEt ₃ , THF, -78°C (15 min) à 0°C	chlorure de pivaloyle	trace
10	61	56	CH ₂ Cl ₂ , DCC (2éq.), 0°C, 1,5 h	pentafluorophénol	8

^a Résultats non reproductibles, rendement maximal.

Tableau 1

Plusieurs méthodes de couplage peptidique ont été testées pour obtenir le cétoamide **57** car nous souhaitons obtenir les cétones **58-61** à partir des conditions opératoires mises au point pour sa synthèse. Le meilleur rendement a été obtenu lors de l'utilisation de l' α,α -dichlorométhyl méthyl éther comme générateur de chlorure d'acyle à partir de l'acide pyruvique (entrée 1).⁵³ Néanmoins, cette méthode était peu reproductible, menant à des rendements de 22 à 58 %. Nous avons donc préféré chercher une méthode plus reproductible. Les réactions utilisant des agents de couplage courants comme l'hydroxybenzotriazole (HOBt)⁵⁴ ou le *N*-hydroxysuccinimide (HO-Su)⁵⁵ en utilisant des carbodiimides comme le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC) ou le

N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) n'ont pas conduit à des rendements élevés (rendement maximal = 35 %, entrée 2).

Le protocole expérimental finalement retenu a été celui utilisant le chlorure de thionyle (SOCl_2)⁵⁶ dans le DMF (entrée 3). Le rendement obtenu est faible (Rdt = 24 %) mais reproductible en passant à l'échelle supérieure. Le protocole expérimental est peu contraignant et la purification du céto amide **57** aisée.

Enfin, l'utilisation de *N*-hydroxysuccinimide en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide a permis d'obtenir de bons rendements dans le cas du motif pyrrolidinique possédant une chaîne latérale en alpha de l'azote (composés **58-60**, entrées 5-7).

Dans les spectres RMN ^1H des céto amides chiraux **58** à **59** dans le chloroforme deutérié, des signaux dédoublés sont observés pour la plupart des protons. Ce dédoublement pourrait s'expliquer par la présence de rotamères, due à une gêne à la rotation autour de la liaison C-N.

Le céto amide **61** est dérivé de l'acide pyruvique **50** et de l'oxazolidinone **56**, un auxiliaire chiral facilement synthétisable en grande quantité.⁵⁷ Les différents essais de couplage inspirés de méthodes décrites dans la littérature⁵⁸ n'ont pas permis d'obtenir de rendements corrects (entrées 9 à 11). Les conditions opératoires les plus efficaces que nous ayons testées font intervenir le pentafluorophénol comme agent d'activation, nous ont permis d'isoler la cétone **61** avec un rendement de 8 %. Ce faible rendement est probablement dû à l'énolisation de l'acide pyruvique. Le spectre RMN ^1H du composé **61** ne révèle pas la présence de différents rotamères. Finalement, le céto amide **61** n'a pas pu être obtenu en quantité suffisante pour nous permettre d'étudier l'imine issue de la diphénylméthanamine.

1.4.1.2 Synthèses des imines

Les imines ont été préparées par condensation d'une amine avec la fonction carbonylée d'un aldéhyde ou d'une cétone. En général, les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones. La déshydratation y est d'autant plus facile que la double liaison C=N est conjuguée.

1.4.1.2.1 A partir d'aldéhydes

Les aldéhydes choisis sont tous des aldéhydes commerciaux. L'étude de leur isomérisation constituera notre point de départ pour l'étude d'imines issues d' α -céto esters et d' α -céto amides. Les imines **64-66** ont été préparées avec de très bons rendements à partir des amines **40** et **49** et des aldéhydes **62** et **63**, en présence de sulfate de magnésium dans le dichlorométhane à température ambiante (schéma 24).³⁸

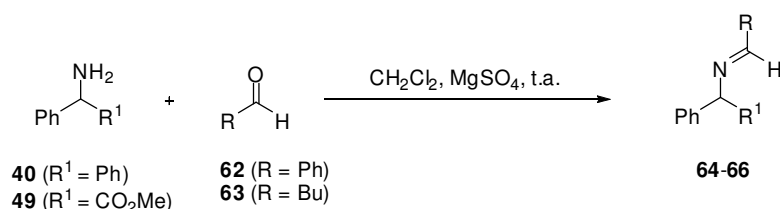


Schéma 24

Imines	R ¹	R	Durée (h)	Rdt (%)
64	Ph	Ph	2,5	91
65	Ph	Bu	1	94
66^a	CO ₂ Me	Ph	24	96

^a Amine sous forme de chlorhydrate; ajout d'un équivalent de NEt₃.

Tableau 2

La formation de l'imine **66** à partir du phénylglycinate de méthyle nécessite un temps de réaction de 24 h (entrée 3). Le phénylglycinate de méthyle **49** étant sous la forme d'un chlorhydrate, une quantité stœchiométrique de triéthylamine a été ajoutée au milieu pour libérer l'amine. Les imines **64** et **66** ont été obtenues sous forme de solides ne nécessitant pas de purifications supplémentaires. L'imine **65** a nécessité une purification par chromatographie sur gel de silice neutralisée par de la triéthylamine. Enfin, les imines **64-66** ont toutes été obtenues sous la forme d'un seul stéréoisomère de configuration *E*, par analogie avec les travaux de la littérature.⁶⁰

1.4.1.2.2 A partir d'un α -céto ester

Le pyruvate de méthyle **51** a été le seul céto ester étudié dans notre étude. Les imines **67** et **68** ont été obtenues avec de très bons rendements par condensation avec la diphenylméthanamine **40** et le phénylglycinate de méthyle **49**, respectivement, dans les conditions décrites précédemment pour les aldéhydes (schéma 25).

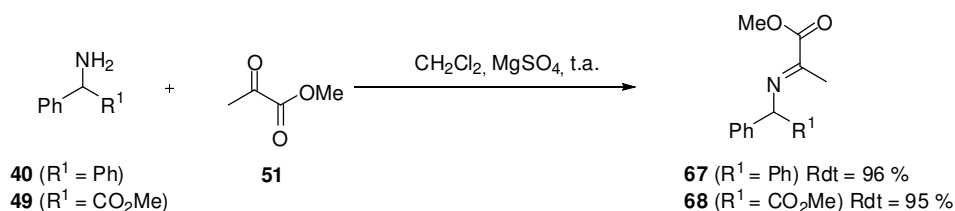


Schéma 25

Les imines **67** et **68** existent sous la forme d'un mélange des deux tautomères dû à l'équilibre imine-énamine (figure 8). Comme pour les imines **64-66**, l'imine est présente sous la forme d'un seul stéréoisomère qui correspond, très probablement à la configuration *E*. La forme énamine est probablement stabilisée par conjugaison avec la fonction ester.⁵⁹

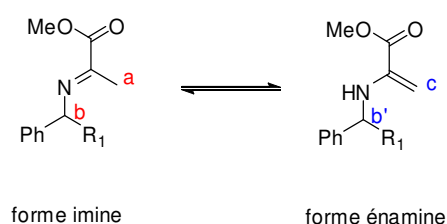


Figure 8

Contrairement aux énamines obtenues à partir d'aldéhydes, la forme énamine issue de céto esters est clairement identifiable par RMN ^1H dans le chloroforme deutérié grâce à la présence des protons éthyléniques qui sortent sous la forme de deux singulets. Les protons H_b et $H_{b'}$ sont facilement différenciables à l'aide du couplage proton-proton entre $H_{b'}$ et le proton de la fonction amine (tableau 3).

Proton	δ_{67} (ppm)	δ_{68} (ppm)
H_a	2,21 (singulet)	2,14 (singulet)
H_b	5,79 (singulet)	5,32 (singulet)
$H_{b'}$	5,27 (doublet, $J = 4,3$ Hz)	5,48 (doublet, $J = 4,3$ Hz)
H_c et $H_{c'}$	4,01 et 4,88 (2 singulets)	4,00 et 4,86 (2 singulets)
NH	4,94 (singulet large)	4,83 (singulet large)

Tableau 3

1.4.1.2.3 A partir d'un α -céto amide

Les conditions douces utilisées précédemment (sulfate de magnésium, dichlorométhane, t.a.) pour la synthèse de **67** et **68** n'ont pas permis d'obtenir les imines **70-72** à partir des cétoamides **58-60** et de la diphenylméthanamine à température ambiante. Seule la formation de l'imine **69** a été observée mais la réaction reste partielle après 10 jours. Pour remédier à ce problème, nous avons choisi de recourir à l'azéotrope eau-toluène afin d'éliminer l'eau présente dans le milieu réactionnel qui est alors piégée à l'aide d'un montage de Dean-Stark (schéma 26).

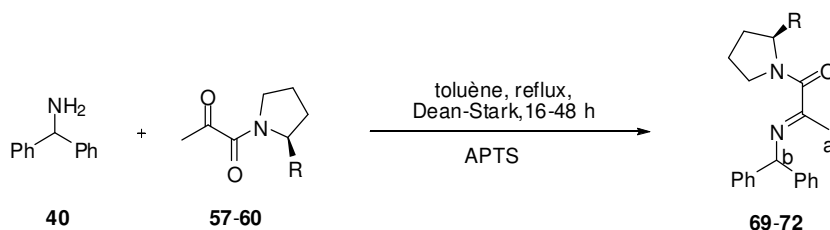


Schéma 26

Dans le cas de **69**, aucun catalyseur n'est nécessaire ; pour les autres imines, une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) a été ajoutée (tableau 4).

Entrée	Céto amide	R	Durée (h)	Imine	Rdt (%)
1 ^a	57	H	16	69	89
2	58	CH ₂ OMe	48	70	91
3	59	CH ₂ pyrr	40	71	non isolé
4	60	CH(Ph) ₂ OH	40	72	non isolé

^a Présence d'APTS non nécessaire.

Tableau 4

Les imines **69** et **70**, dérivées des composés **57** et **58**, ont ainsi été obtenues avec de bons rendements. Il est important de remarquer que la présence de la fonction amide a permis d'éliminer ou de diminuer considérablement la tautomérie imine-énamine. Cependant, les imines **69** et **70** sont obtenues sous forme de mélanges de stéréoisomères qui sont facilement différenciables en RMN ¹H en raison des déplacements chimiques des protons méthyliques H_a et des protons en position benzylique H_b (tableau 5).

Les réactions de la diphenylméthanamine avec les céto amides **59** et **60** sont incomplètes après 40 h de reflux. Nous observons alors des mélanges contenant les produits de départ et les imines **71** et **72**. L'identification des imines en RMN ¹H est

néanmoins possible. Nous observons notamment dans chaque cas le signal correspondant au proton benzylique H_b .

D'après la littérature,⁶⁰ le proton benzylique le plus déblindé et les protons méthyliques les plus blindés appartiennent à l'isomère de configuration *E*. Les déplacements chimiques en RMN 1H dans $CDCl_3$ des différents protons caractéristiques des imines **69** à **72** (H_a et H_b , représentés dans la figure 8) sont répertoriés dans le tableau 5.

Entrée	Imine	δH_a (ppm)	δH_b (ppm)
1	69 (<i>E</i>)	2,17	5,76
2	69 (<i>Z</i>)	2,25	5,54
3	70 (<i>E</i>)	2,15	5,74
4	70 (<i>Z</i>)	2,24	5,61
5	71 (<i>E</i>)	n.d.	5,74
6	71 (<i>Z</i>)	n.d.	5,62
7	72 (<i>E</i>)	n.d.	5,70

Tableau 5

Par exemple, la figure 9 présente le spectre RMN 1H de l'imine **69** dans $CDCl_3$.

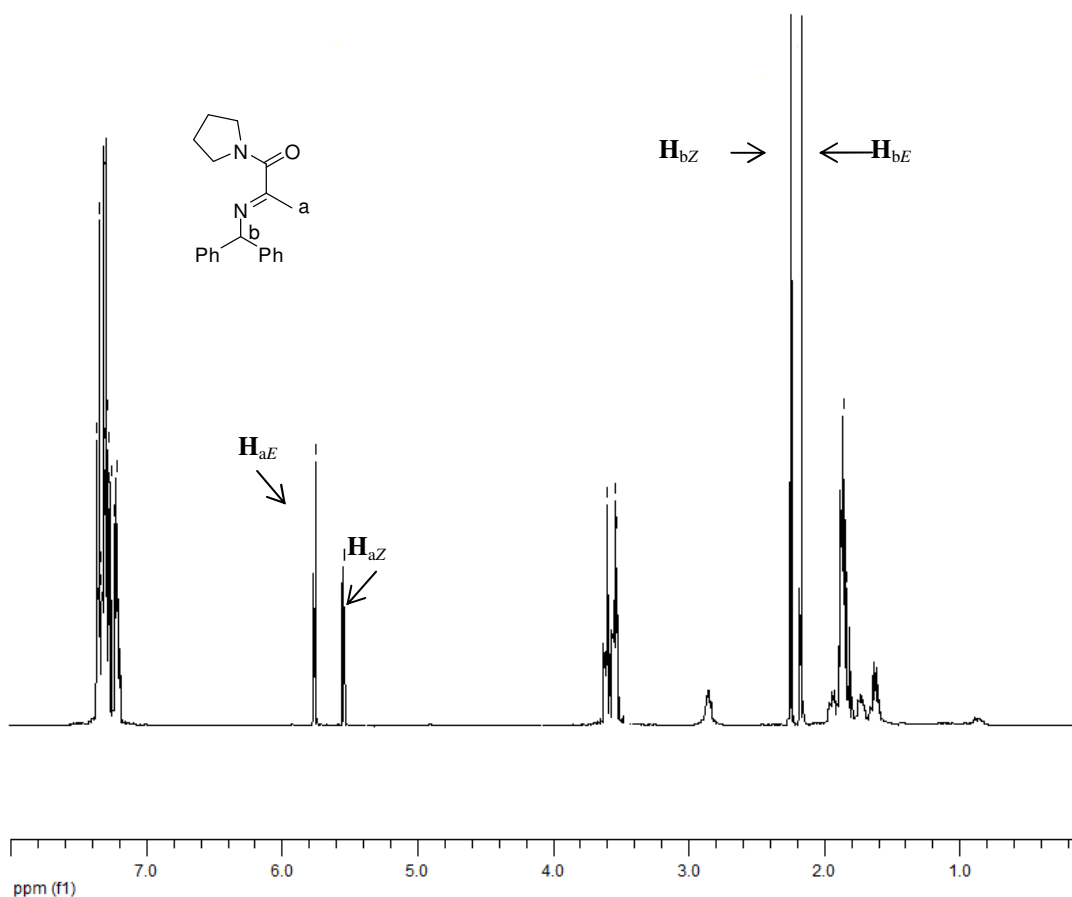


Figure 9

Il est à noter qu'il n'a pas été possible d'isoler les composés **71** et **72** par chromatographie sur gel de silice neutralisé avec 1 % de triéthylamine (dichlorométhane/méthanol ou acétate d'éthyle/cyclohexane). En effet, seuls les produits de départ sont obtenus; les imines se dégradent lors de cette purification. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique plus important dans ces composés que dans les céto amides **57** et **58**.

1.4.2 Isomérisation 1,3 d'imines

1.4.2.1 Isomérisation 1,3 d'aldimines

A partir des imines issues d'aldéhydes (**64-66**), des tests d'isomérisation ont été réalisés dans des conditions proches de celles de Cainelli⁵⁰ pour étudier l'influence du nombre d'équivalent de base, de la durée de réaction et de la nature de la base (schéma 27).

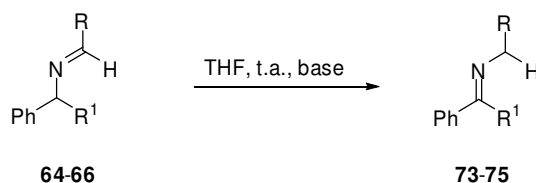


Schéma 27

Entrée	Imine de départ (a)	Imine isomérisée (b)	Base	Eq.	Durée (h)	Ratio a/b ^a
1	64	73	<i>t</i> -BuOK	0,1	1	62/38
2	64	73	<i>t</i> -BuOK	1,2	2	dégradation ^b
3	64	73	DBU	0,1	3	100/0
4	65	74	<i>t</i> -BuOK	0,1	3	100/0
5	65	74	<i>t</i> -BuOK	1,2	2	0/100
6	66	75	<i>t</i> -BuOK	0,1	1	100/0
7	66	75	<i>t</i> -BuOK	0,1	16	dégradation ^b
8	66	75	<i>t</i> -BuOK	1,2	4	dégradation ^b

^a Ratio déterminé dans la RMN ¹H du brut. ^b Le produit se dégrade dans le milieu réactionnel.

Tableau 6

Lors des essais réalisés sur l'aldimine **64**, nous avons pu voir que la quantité de base a une influence sur le déroulement de la réaction (entrées 1 et 2). En effet, quand une quantité catalytique est utilisée, un mélange des deux imines isomères **64** et **73** est obtenu avec l'apparition de produits secondaires à l'état de traces (entrée 1). L'obtention d'un mélange d'isomères pourrait s'expliquer par la trop faible différence d'acidité des protons benzyliques des imines **64** et **73**. Une explication similaire avait été apportée par Cainelli⁵⁰ qui a obtenu des résultats légèrement différents sur ce même composé dans des conditions relativement proches de celles que nous avons utilisées. Les tentatives de purification de ces deux imines par chromatographie sur gel de silice ont échoué et n'ont pas permis d'obtenir de séparation. Ensuite, l'utilisation d'un faible excès de base (1,2 éq.) a entraîné une dégradation du milieu réactionnel (entrée 2) mais les produits obtenus ne correspondent pas aux produits d'hydrolyse de ces imines. Enfin, l'utilisation d'une base plus faible que le *tert*-butylate de potassium comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène (DBU), en quantité catalytique, n'a conduit à aucune réaction ni dégradation sur aucune des imines de départ comme dans le cas de l'imine **64** (entrée 3). Le DBU semble être une base trop faible dans ces conditions pour déprotoner le proton benzylique de ces imines.

En ce qui concerne l'imine **65**, l'utilisation de 0,1 équivalent de base n'a pas permis d'observer l'isomérisation souhaitée (entrée 4). Par contre, l'utilisation de *tert*-butylate de potassium en quantité stœchiométrique a conduit à l'isomérisation complète de l'imine de départ (entrée 5). Cependant l'imine **74** n'a pas pu être isolée car les tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ou sur alumine ont abouti à son hydrolyse partielle.

Comme pour l'imine **65**, une quantité catalytique de base n'a pas permis d'isomériser l'imine **66** (entrée 6). De plus, si l'on fait durer l'expérience pendant une nuit, l'imine **66** commence à se dégrader (entrée 7). Nous observons également une dégradation du composé de départ lorsque celui-ci est en présence d'une quantité stœchiométrique de l'alcoolate (entrée 8). Cela aurait tendance à démontrer que l'imine **66** n'est pas stable dans ces conditions.

A partir de ces premiers tests, nous avons pu en déduire que la quantité de base a une influence sur la vitesse de réaction et la stabilité des aldimines et qu'une base suffisamment basique est nécessaire dans ces conditions.

1.4.2.2 Isomérisation 1,3 de cétimines issues d'un α -céto ester

Nous souhaitons étudier l'isomérisation 1,3 d'imines issues de céto esters en faisant varier la quantité de base, le temps de réaction, la nature du solvant ainsi que celle de la base utilisée (schéma 28).

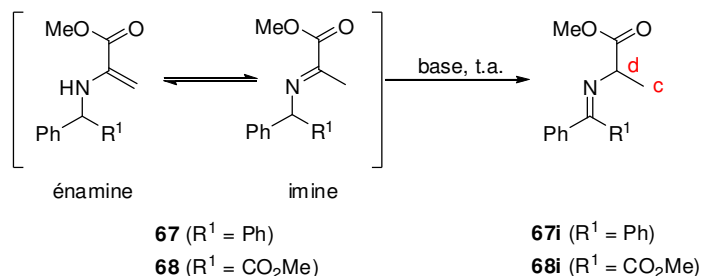


Schéma 28

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 7. Il est à rappeler que nous avons remarqué pour les imines **67** et **68** la présence de la tautomérisation imine-énamine susceptible d'influencer le cours de la réaction d'isomérisation.

Entrée	Imine	Base	Eq. (base)	Solvant	Durée (h)	Ratio a/e/i ^a
1	67	<i>t</i> -BuOK	0,1	THF	3	33/21/46
2	67	<i>t</i> -BuOK	0,1	THF	16	dégradation
3 ^b	67	<i>t</i> -BuOK	1,2	THF	24	dégradation
4	67	DBU	0,1	THF	1	54/46/0
5	68	<i>t</i> -BuOK	1,2	THF	1	dégradation
6	68	<i>t</i> -BuOK	0,1	THF	2	21/61/18
7	68	<i>t</i> -BuOK	0,1	DME	3	23/70/7
8	68	<i>t</i> -BuOK	0,1	toluène	3	72/23/5
9	68	<i>t</i> -BuOK	0,1	DMF	2	18/45/36
10	68	DBU	0,1	THF	2	1/86/13
11	68	quinuclidine	0,1	THF	2	23/66/11
12	68	DABCO	0,1	THF	2	26/64/10

^a Ratio déterminé dans la RMN ¹H du produit brut, a/e/i = imine de départ (forme imine)/ imine de départ (forme énamine)/ imine isomérisée. ^b Un seul produit majoritaire isolé, la benzophénone.

Tableau 7

Le traitement de l'imine **67** en présence de 0,1 éq. de *tert*-butylate de potassium dans le THF à température ambiante conduit à la formation de l'imine transposée **67i** (entrée 1). Cependant la réaction n'est pas totale (conversion inférieure à 50 %). Si l'on augmente le temps de réaction (entrée 2) ou la quantité de base (entrée 3), le milieu réactionnel se dégrade. Un produit de dégradation, la benzophénone, probablement issue de l'hydrolyse de l'imine isomérisée **67i** a été identifié dans un cas (entrée 3). Le traitement de **67** avec 0,1 éq. de DBU ne conduit, comme pour les aldimines, à aucune réaction. L'utilisation de cette base a cependant modifié le ratio entre les deux tautomères après réaction. Aucune méthode de purification par chromatographie n'a permis d'obtenir une bonne séparation permettant de donner des rendements en produit isomérisé.

Les déplacements chimiques en RMN ^1H des protons méthyliques H_c et du proton H_d de l'imine **67i** sont reportés dans le tableau 8.

L'imine **68i** a également été obtenue lorsqu'une quantité catalytique d'alcoolate a été utilisée (entrée 6). L'influence du solvant a été étudiée. Ainsi la réaction avec le *tert*-butylate de potassium a été réalisée dans le THF, le 1,2-diméthoxyéthane (DME), le toluène et le DMF (entrées 6-9). D'après les spectres RMN ^1H du produit brut de réaction, l'utilisation d'un solvant polaire est plus favorable à la forme énamine que l'utilisation d'un solvant peu polaire tel que le toluène. La plus grande conversion a été obtenue en utilisant le DMF comme solvant de réaction (conversion = 36 %, entrée 9).

Plusieurs bases aminées ont également été utilisées, toutes en quantité catalytique. La fonction ester de l'imine **68** rend le proton benzylique suffisamment acide pour être arraché dans ces conditions, mais les conversions en imine transposée restent faibles (10-15 %, entrées 10-12). Dans le THF, la meilleure conversion reste celle obtenue avec le *tert*-butylate de potassium (conversion = 18 %, entrée 6). Aucune tentative de purification n'a permis d'obtenir le composé **68i** pur.

Les déplacements chimiques en RMN ^1H des protons méthyliques H_c et du proton H_d de l'imine **68i** sont reportés dans le tableau 8.

Imine	δH_c (ppm)	Caractéristiques de H_c	δH_d (ppm)	Caractéristiques de H_d
67i	1,44	doublet, $J = 6,7$ Hz	4,20	quadruplet, $J = 6,7$ Hz
68i	1,51	doublet, $J = 6,6$ Hz	4,19	quadruplet, $J = 6,6$ Hz

Tableau 8

Ces résultats peu concluants nous suggèrent que l'utilisation d'une imine dérivée d'un α -céto ester comme substrat de cette réaction n'est pas le choix le plus judicieux car le proton de l'imine transposée est trop acide. L'utilisation d'une imine dérivée d'un α -céto amide reste cependant envisageable. En effet, la présence d'une fonction amide va rendre l'hydrogène situé en alpha de l'amide après isomérisation beaucoup moins acide. Cette augmentation du pKa du produit de la réaction (d'environ 4 unités) permettra de favoriser considérablement la réaction souhaitée.

1.4.2.3 Isomérisation 1,3 sur des imines issues de céto amides en utilisant le *tert*-butylate de potassium

1.4.2.3.1 A partir de l'imine 69

Nous souhaitons vérifier que la modification de la fonction ester en fonction amide favoriserait la conversion de l'imine **69** en imine **76**. De plus, il faut rappeler que la présence de la fonction amide a permis de rendre la présence de la tautomérie énamine-imine négligeable dans le cas de l'imine **69** (et de l'imine **70**) alors qu'elle était fortement présente dans le cas de la fonction ester.

Pour commencer notre étude, nous avons continué à utiliser des conditions similaires à celles utilisées par Cainelli. Le premier critère étudié a été l'influence du nombre d'équivalents d'alcoolate, pour vérifier le fait que cette réaction puisse être réalisée en quantité catalytique (schéma 29).

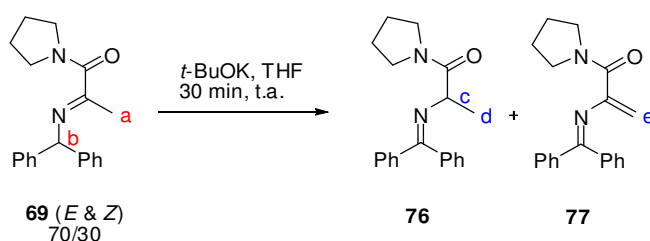


Schéma 29

Les expériences réalisées avec une faible quantité de *tert*-butylate de potassium n'ont pas abouti à des résultats reproductibles (tableau 9).

Entrée	Eq. de base	Proportions ^a (%)			Rdt en 76 (%)
		69	76	77	
1	0,1	51	49	0	0
2	0,5	5	95	0	60
3	1,0	16	80	4	65
4	1,2	3	80	17	68

^a Proportions déterminées dans le spectre RMN ¹H du produit brut.

Tableau 9

Sur les trois expériences réalisées avec 0,1 éq. de *tert*-butylate de potassium, deux expériences n'ont abouti à aucune réaction et la dernière n'a conduit qu'à une conversion de 49 % (tableau 9). Cette non-reproductibilité peut s'expliquer par le fait que les tests ont été réalisés sur de faibles quantités de substrats (inférieures à 0,3 mmol). Bien que les réactions soient menées en conditions anhydres, il est possible que la faible quantité de base utilisée se dégrade au contact de traces d'eau.

Par ailleurs, nous avons observé dans certaines expériences (entrées 3 et 4) la présence dans le produit brut, d'un produit secondaire, le 2-azadiène **77**. La formation de ce composé est due à la présence d'oxygène dans le milieu. Le chapitre 2 sera consacré à l'étude de la synthèse de 2-azadiènes à partir d'imines dans de telles conditions. Cette observation nous a conduits à réaliser les réactions d'isomérisation dans des solvants préalablement dégazés. Il est à noter que dans certains cas, ce traitement n'a pas suffi à éliminer complètement la formation de l'azadiène **77**.

Dans les expériences utilisant de 0,5 à 1,0 équivalent de *tert*-butylate de potassium dans le THF, l'isomérisation de l'imine **69** s'est faite rapidement et l'imine **76**, clairement identifiable par les déplacements chimiques de protons H_c et H_d, est isolée avec des rendements variant de 60 à 68 % (entrées 2-4).

Le produit **77** est caractérisé par deux singulets distinctifs fortement déblindés correspondant aux protons éthyléniques. Les déplacements chimiques caractéristiques des protons des composés **76** et **77** dans CDCl₃ sont reportés dans le tableau 10.

Imine	Proton	δ (ppm)	Caractéristiques
76	H _c	1,41	doublet ($J = 7,2$ Hz)
76	H _d	4,19	quadruplet ($J = 7,2$ Hz)
77	H _e	4,70 et 4, 94	deux singulets

Tableau 10

Afin d'illustrer ces déplacements chimiques, les figures 10 et 11 représentent les RMN ^1H des composés **76** et **77**.

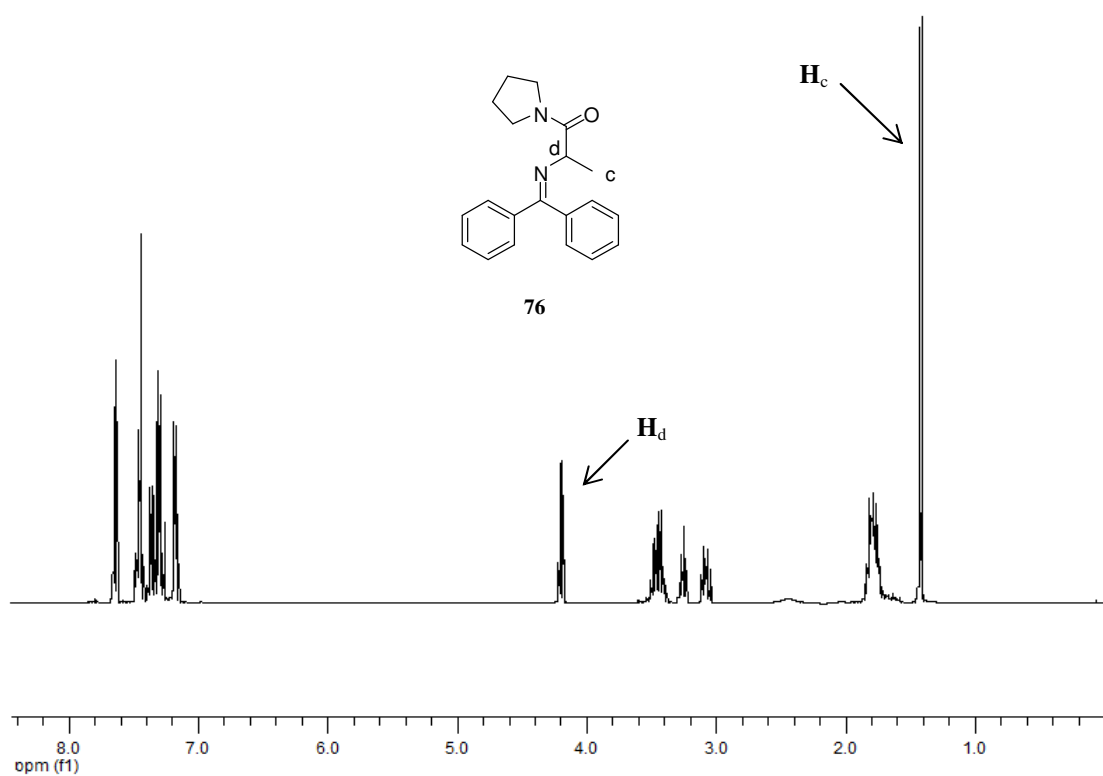


Figure 10

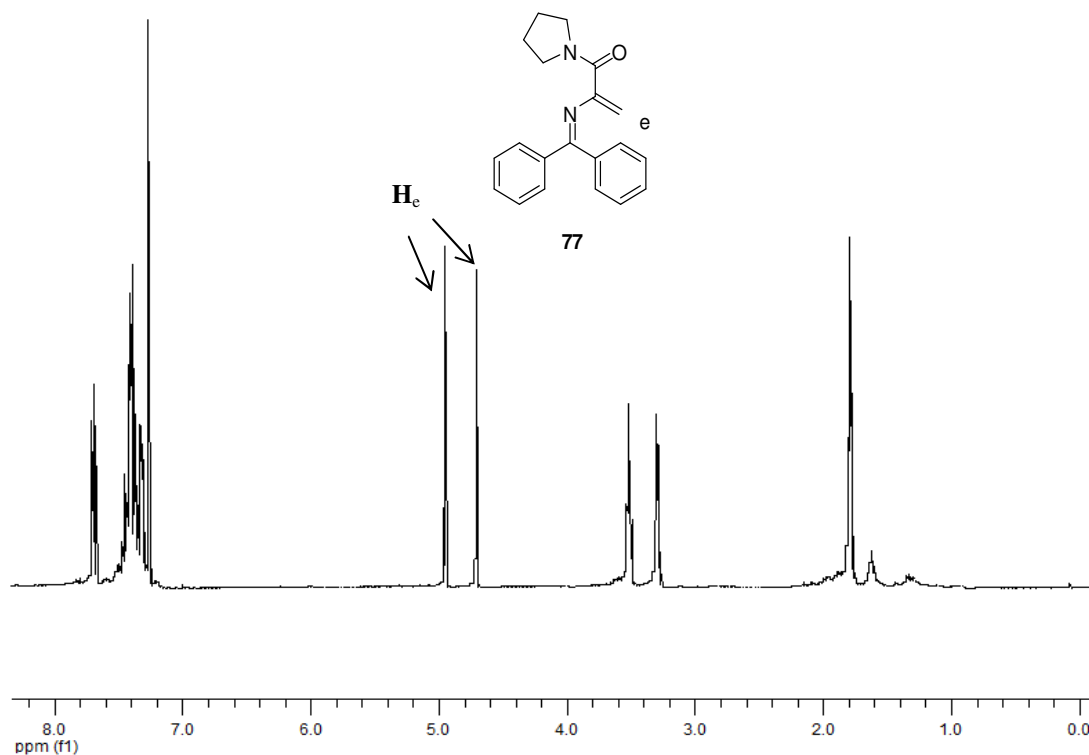


Figure 11

La température a été le deuxième paramètre étudié. En effet, dans le cas d'une synthèse asymétrique, la température est généralement un facteur important dans le gain ou la perte de sélectivité. Plusieurs réactions ont été menées à des températures différentes en utilisant toujours un équivalent de *tert*-butylate de potassium (schéma 30).

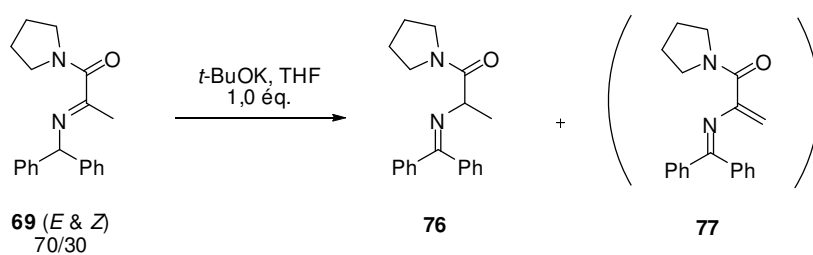


Schéma 30

Les résultats sont résumés dans le tableau 11.

Entrée	Temp. (°C)	Durée (h)	Proportions ^a (%)			Rdt en 76 (%)
			69	76	77	
1	t.a.	0,5	16	79	4	65
2	t.a.	1	11	76	13	n.d.
3	t.a.	6	0	81	19	n.d.
4	0	1,25	5	89	6	61
5	-20	1	7	84	9	70
6	-40	1	89	0	11	0
7	-40	1,25	26	65	9	65
8	-45	1	62	24	14	n.d.
9	-45	6	71	22	7	n.d.
10	-78	3	100	0	0	0

^a Proportions déterminées dans le spectre RMN ¹H du produit brut.

Tableau 11

D'après les entrées 4 et 5, la réaction d'isomérisation 1,3 est réalisée avec de très bonnes conversions et de bons rendements jusqu'à -20°C. En revanche, cette réaction s'avère plus difficile lorsque l'on diminue la température au-delà de -40°C. En effet, les différentes réactions réalisées entre -40°C et -45°C ont mené à des isomérisations partielles ou nulles du composé **69** avec une conversion maximale de 65 % au bout de 1,25 h de réaction à -40°C (entrées 6-9). Cette non-reproductibilité des résultats peut être due au fait que la température du bain, réglée à l'aide d'un cryostat, peut varier de quelques degrés d'une expérience à l'autre.

Il est intéressant de signaler que lorsque l'on compare deux expériences réalisées à la même température (entrées 2-3) avec une même quantité de base, on constate que l'augmentation de la durée de réaction n'entraîne pas une augmentation du ratio du 2-azadiène **77** dans le milieu. On en déduit que **77** n'est pas issu de **76** mais de **69**.

A partir de ces deux séries d'expériences, il a été possible de conclure que la réaction d'isomérisation 1,3 pouvait être réalisée à partir d'imines issues de la condensation d'un céto amide et d'une amine possédant un proton à caractère fortement acide en

alpha de l'amine. Cette réaction peut être réalisée avec de bons rendements jusqu'à -40°C en utilisant un alcoolate en quantité catalytique ou stœchiométrique.

1.4.2.3.2 A partir de l'imine **70**

Dans le but de développer une méthodologie utilisant comme source de chiralité un céto amide chiral, nous avons réalisé en parallèle des expériences à partir de l'imine **70** comportant un groupe méthoxyméthylpyrrolidinyle.

Lors de l'isomérisation de l'imine **70**, nous avons tout d'abord fait varier le paramètre température (schéma 31).

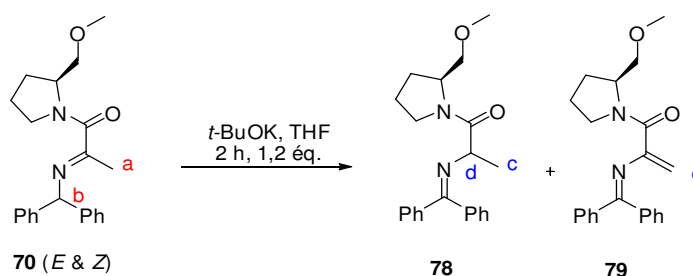


Schéma 31

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

Entrée	Temp. (°C)	Proportions ^a (%)			Rdt en 78 (%)	e.d. (%)
		70	78	79		
1	t.a.	trace	77	23	n.d.	10
2	0	0	trace	100	n.d.	0

^a Proportions déterminées dans le spectre RMN ¹H du produit brut. ^b Des produits de dégradation sont présents.

Tableau 12

A température ambiante avec 1,2 équivalent d'alcoolate, l'imine **70** disparaît complètement en faveur de l'imine **78**, obtenue sous forme de deux diastéréoisomères (conversion de 77 %, e.d = 10 %, entrée 1) au bout de 2 h de réaction. Un produit secondaire, l'azadiène **79**, est également présent. A 0°C, il y a disparition complète de l'imine **70** mais l'imine **78** n'est visible qu'à l'état de traces, le produit majoritaire étant l'azadiène **79**. Les composés **78** et **79** ont été identifiés par les signaux de protons caractéristiques en RMN ¹H dans le CDCl₃ (tableau 13).

Imines	Proton	δ (ppm)	Caractéristiques
79	OMe	3,31	Singulet
78	OMe	3,32	Singulet
78	OMe	3,39	Singulet
78	H _d	4,06	quadruplet large ($J = 7,3$ Hz)
78	H _d	4,35	quadruplet fin ($J = 6,4$ Hz)
79	H _e	4,70 et 4, 95	deux singulets

Tableau 13

D'après l'intégration des quadruplets correspondant aux protons H_d des deux diastéréoisomères de l'imine **78**, l'e.d. est de l'ordre de 10 %. Cette valeur est confirmée à partir de l'intégration des signaux des protons méthyliques du groupement méthoxy. Enfin, les protons méthyliques H_c sortent sous forme de deux doublets entre 1,41 et 1,44 ppm. En raison de la superposition des signaux, il n'a pas été possible de déterminer les déplacements chimiques exacts et les valeurs des constantes de couplage.

D'après ces deux expériences de température, la réaction de transamination n'est pas favorisée dans le cas d'une fonction amide du substrat plus encombrée que dans le cas de l'imine **69**. Par manque de temps pour synthétiser à nouveau des céto amides chiraux, les tests utilisant des solvants préalablement dégazés n'ont pas encore été réalisés.

On en déduit également que le groupement méthoxyméthylpyrrolidinyle n'est pas un bon groupement pour obtenir une transformation énantiosélective : la chélation du cation par l'oxygène de la fonction éther n'est pas suffisante pour orienter la réaction. D'autre part, on remarque également que dans ces conditions la formation de l'azadiène **79** est davantage favorisée que celle de l'azadiène **77**.

A la vue de ces résultats, nous avons préféré, au moment du choix de la stratégie à développer, retenir la méthode faisant intervenir un alcoolate chiral.

1.4.2.4 Isomérisation 1,3 sur des imines issues de céto amides en utilisant le DBU

D'autres expériences utilisant le DBU, une base aminée, ont été menées sur les composés **69** et **70** (schéma 32). Etant donné que toutes les réactions utilisant le DBU en quantité catalytique dans le THF n'avaient pas permis d'observer l'isomérisation

souhaitée, nous nous sommes rapprochés des conditions décrites par Soloshonok utilisant le DBU à la fois comme base et comme solvant.

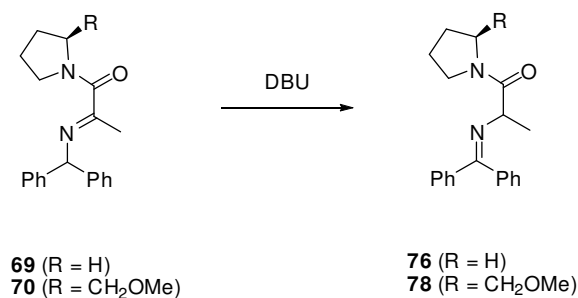


Schéma 32

Les résultats de ces expériences sont présentés dans le tableau 14.

Entrée	R	Prod. départ	Eq.	Temp. (°C)	Durée (j.)	Proportions ^a (%)		
						Prod. départ	Prod. Arrivée	Rdt (%)
1 ^b	H	69	1	t.a.	2	100	0	0
2	H	69	50	t.a.	5	73	27	n.d.
3	H	69	2	t.a.	14	49	51	n.d.
4 ^c	H	69	2	75	3	0	100	79
5 ^c	CH ₂ OMe	70	2	t.a.	14	trace	100	n.d.
6 ^c	CH ₂ OMe	70	2	75	3	0	100	80

^a Déterminées à partir du spectre RMN ¹H du produit brut. ^b Solvant = THF. ^c Un produit de dégradation est visible.

Tableau 14

Dans un premier essai, l'isomérisation 1,3 de l'imine **69** a été réalisée à température ambiante en utilisant un équivalent de DBU dans le THF (entrée 1) mais aucune réaction n'a été observée. Par conséquent, le DBU a ensuite été utilisé comme solvant dans toutes les autres réactions d'isomérisation. Il est également intéressant de remarquer que lors de cette expérience, il y a eu une modification du ratio existant entre les deux configurations *E* et *Z*. Celui-ci était initialement de 70/30 en faveur du *E* et est de 7/93 en faveur du *Z* après réaction.

En utilisant un large excès de DBU (50 éq.), la conversion obtenue au bout de 5 jours est de 27 % (entrée 2). Nous pouvons remarquer que plus la quantité de base est faible,

plus la réaction est lente. Ainsi, avec 2 équivalents de DBU, la conversion n'est que de 51 % après 14 jours (entrée 3). Afin de diminuer le temps de réaction, nous avons augmenté la température du milieu réactionnel. Il y a alors une nette accélération de la réaction d'isomérisation à 75°C (entrée 4).

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'isomérisation 1,3 de l'imine **70**. A température ambiante, avec 2 équivalents de base (entrée 5), il n'y a plus d'imine de départ au bout de 14 jours et l'imine **70** est fortement majoritaire dans le milieu. La réaction s'avère être plus rapide que dans le cas de l'imine **69**. La réaction est également totale à 75°C et le produit **78** a été obtenu avec un rendement de 80 % (entrée 6). D'après les intégrations des signaux observés en RMN du proton, aucune sélectivité n'a pu être remarquée ni à température ambiante (entrée 5, e.d. = 10 %), ni à 75°C (entrée 6, e.d. = 6 %).

A la vue de ces résultats, il semblerait qu'il soit difficilement envisageable de réaliser une isomérisation 1,3 énantio- ou diastéréosélective utilisant une base chirale analogue au DBU à partir de nos composés.

Dans la suite de notre étude, nous avons choisi de nous consacrer uniquement à l'étude de l'isomérisation 1,3 dans le cas où la base utilisée est un alcoolate.

1.4.3 Développement de la méthode

D'après les résultats obtenus lors de nos essais préliminaires, nous avons choisi de focaliser notre étude du réarrangement 1,3 d'imines sur l'isomérisation énantiosélective de cétimines issues de la condensation d'un α -céto amide et d'une amine catalysée par un alcoolate chiral. Dans un premier temps, notre but était d'obtenir l'alanine énantio-enrichie à partir de l'acide pyruvique par l'intermédiaire de l'imine **69**, obtenue à partir de la diphénylméthanamine **40** et du céto amide **57**. Par la suite, cette méthode serait étendue à des substrats plus complexes obtenus par alkylation de la cétimine **69**.

1.4.3.1 Détermination de l'excès énantiomérique

Avant de commencer notre étude en utilisant un réactif chiral, il était nécessaire de disposer d'une méthode simple et efficace de détermination de l'excès énantiomérique lors de l'isomérisation 1,3.

1.4.3.1.1 Par dédoublement avec un sel d'euprium chiral

La première méthode que nous avons choisie pour déterminer notre excès énantiomérique est l'utilisation d'un sel d'euprium chiral, le tris[3-heptafluoropropylhydroxyméthylène)-(+)-camphorate] d'euprium(III) ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$) (figure 12).

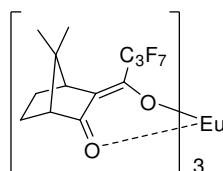


Figure 12

En RMN ^1H , les signaux de chacun des énantiomères de l'imine **76** pourraient apparaître à des déplacements chimiques différents du fait de leur interaction avec le sel d'euprium. Nous disposons de l'imine **76** racémique. L'imine énantiopure **76** a été obtenue en trois étapes à partir de la Boc-(S)-alanine **80** (schéma 33).⁶¹

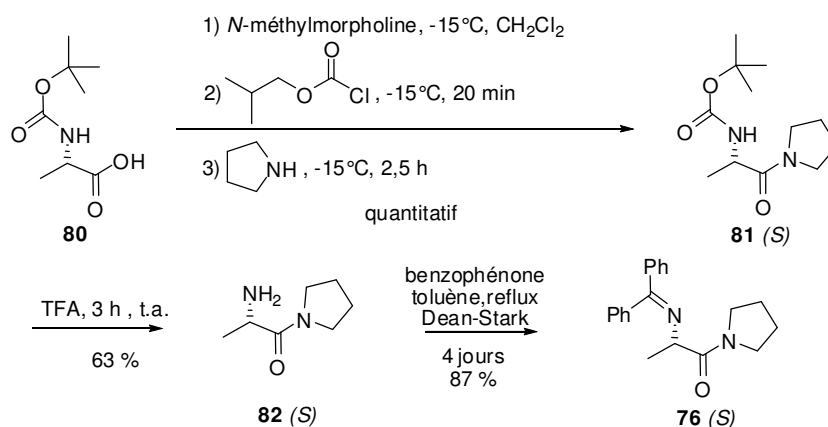


Schéma 33

Après couplage de la Boc-(*S*)-alanine avec la pyrrolidine, puis déprotection du groupement Boc par réaction avec de l'acide trifluoroacétique (TFA), l'amino amide obtenu **82** est condensé avec la benzophénone au reflux du toluène.⁶²

Des spectres RMN ¹H des imines racémique et énantiopure ont été réalisés en présence de différentes quantités de sel Eu(hfc)₃. Cependant, nous n'avons pas observé de dédoublements significatifs des signaux dans le composé racémique. Cette méthode de détermination de l'excès énantiomérique a donc été abandonnée.

1.4.3.1.2 Par HPLC chirale

La méthode de détermination de l'e.e. retenue a été la chromatographie liquide haute performance (HPLC) utilisant une phase stationnaire chirale. Du fait de la faible stabilité de l'imine **76**, nous avons préféré réaliser une détermination de l'e.e. à partir de l'amide **81**. Ce dernier est obtenu en deux étapes à partir de l'imine **76** (schéma 34).

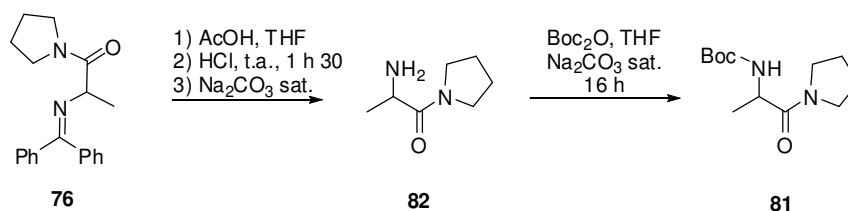


Schéma 34

Pour cela, après isomérisation 1,3, le milieu réactionnel contenant l'alcoolate est acidifié à la température de réaction par une addition lente d'acide acétique dans le THF et l'imine **76** est ensuite hydrolysée avec de l'acide chlorhydrique à 1 M pendant

1,5 h. L'amine **82** est alors protégée à l'aide d'un groupement Boc.⁶³ Cette protection permet de purifier efficacement le composé **81** avant injection dans la colonne chirale.

Pour le composé **81**, la colonne utilisée est une colonne Chiracel OD (Daicel, 250 x 4,6 mm, taille de particules 10 microns), l'éluant est un mélange hexane/éthanol (98:2), le débit est de 1 mL/min. Les signaux des deux énantiomères *R* et *S* sont parfaitement résolus (figure 13). Les temps de rétention sont de 7,51 min (énantiomère *R*) et de 9,53 min (énantiomère *S*). Cette méthode a été mise au point par David Buisson (SCBM, laboratoire d'analyse). Le chromatogramme d'une séparation d'un mélange non racémique est présenté figure 13.

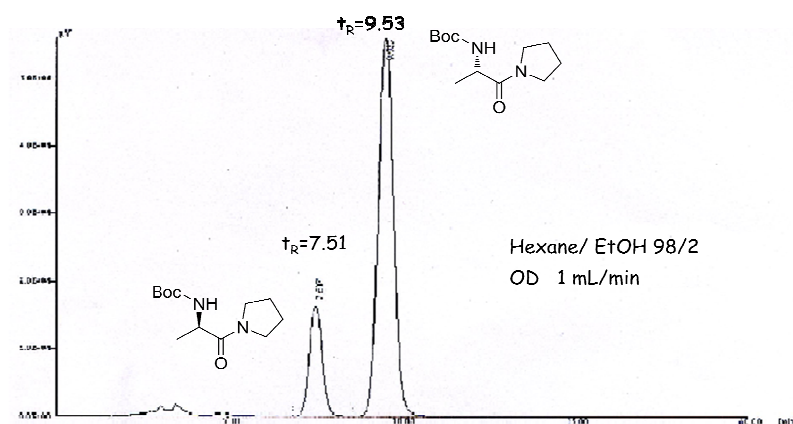


Figure 13

Tous les excès énantiomériques indiqués dans ce chapitre ont été obtenus par cette méthode.

1.4.3.2 Mise au point des conditions opératoires

Nous nous sommes attachés avant d'étudier les différents paramètres opératoires, à trouver l'alcoolate conduisant aux meilleurs excès. Il est à noter que dans toutes les séries de tests cherchant à identifier le meilleur alcoolate, dans un premier temps, seule l'étude de l'excès énantiomérique nous intéressait et nous ne cherchions pas à optimiser le rendement de la réaction. L'optimisation du rendement en composé **81** a été faite sur les derniers tests évaluant l'influence de la température et du nombre d'équivalents.

Parmi les nombreux alcools chiraux possibles, nous avons choisi d'étudier dans un premier temps des alcools terpéniques comme le (-)-menthol **83**, le (-)-bornéol **84** et le (+)-isopinocamphéol **85** (figure 14).

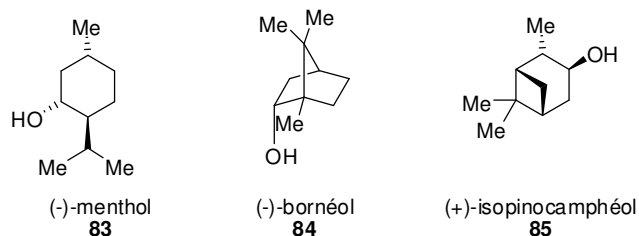


Figure 14

Pour obtenir les alcoolates correspondants, nous nous sommes inspirés du mode opératoire décrit par Zwanenburg.⁴⁹ Nous avons préparé une solution d'alcoolate de potassium à partir de l'alcool correspondant et d'hydruure de potassium dans le THF à 70°C comme illustré dans le schéma 35. La concentration finale de l'alcoolate dans le THF est 1 M.

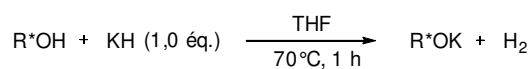


Schéma 35

Puis nous avons utilisé ces alcoolates pour réaliser le transfert de proton (schéma 36).

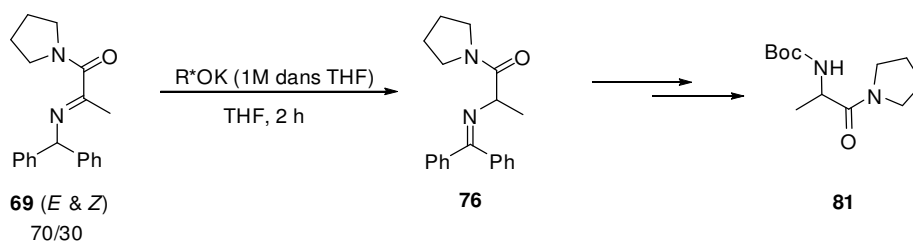


Schéma 36

Les e.e. obtenus sont rassemblés dans le tableau 15.

Entrée	R*OH	Temp. (°C)	Eq.	Conv. 76 (%)	Rdt 81 (%)	e.e. (%)
1	83	t.a.	0,3	100	n.d.	0
2	83	t.a.	1,0	88	n.d.	0
3	83	0	1,0	91	n.d.	4 (<i>S</i>)
4	83	-20	1,0	100	n.d.	5 (<i>S</i>)
5	83	-40	1,0	0	0	-
6	84	0	1,0	86	32	1 (<i>S</i>)
7	84	-20	0,4	n.d.	n.d.	11 (<i>S</i>)
8	84	-20	1,0	82	4	20 (<i>S</i>)
9	85	-20	1,0	91	n.d.	5 (<i>S</i>)
10	85	-40	1,0	0	0	-

Tableau 15

En utilisant le (-)-menthol à température ambiante (entrées 1-2), aucune sélectivité n'a été observée entre les deux énantiomères possibles. En diminuant la température à 0°C, la réaction est encore rapide et on observe une faible sélectivité en faveur de l'énantiomère *S* (entrée 3). A -20°C, il n'y a quasiment pas de gain en sélectivité mais la conversion reste excellente. A -40°C, il n'y a plus de réaction (entrée 5). Cette constatation sur la baisse de conversion à -40°C se remarquera ensuite avec tous les alcools terpéniques.

Avec le (-)-bornéol, il n'y a pas de sélectivité à 0°C (entrée 6) mais il y en a une faible à -20°C. En effet, avec 0,4 équivalent d'alcoolate, l'énantiomère *S* est obtenu avec un e.e. de 11 % (entrée 7) et avec 1,0 équivalent, l'e.e. est de 20 % en faveur du même énantiomère (entrée 8).

Avec le (+)-isopinocamphéol, l'excès énantiomérique est de 5 % en faveur de l'énantiomère *S* avec 1,0 équivalent de base à -20°C.

La différence de sélectivité observée avec les alcoolates de potassium obtenus à partir de ces différents alcools terpéniques peut s'expliquer par la gêne stérique due au squelette hydrogénocarboné de l'alcool.

Etant donné que la réaction d'isomérisation n'a plus lieu à partir de -40°C et que les e.e. obtenus sont faibles, nous avons continué notre étude sur d'autres alcools chiraux à notre disposition.

Le 1-phényléthanol **86** et le binaphtol **87** ont également été testés (figure 15). Cependant, les alcoolates issus de ces deux alcools n'ont donné aucune réaction après 4 h à -20°C avec 1,0 équivalent de base.

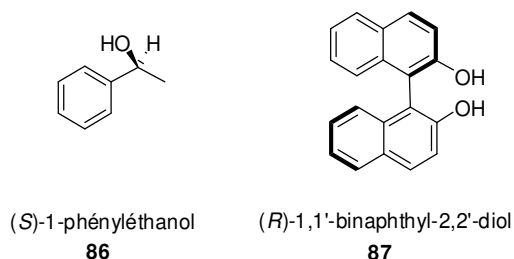


Figure 15

La dernière catégorie d'alcools testée était celle des α -amino alcools. Au laboratoire nous disposons de deux amino alcools chiraux fréquemment utilisés, la (+)-N-méthyléphédrine **88** et la (+)-N-méthylpseudoéphédrine **89** (figure 16).

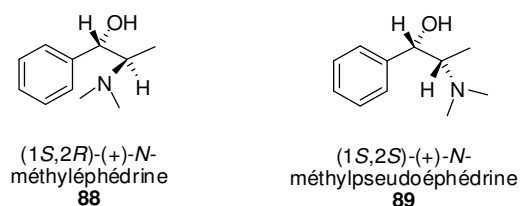


Figure 16

Ces deux composés ont été utilisés comme source d'alcoolate dans la réaction d'isomérisation 1,3 selon le schéma 37.

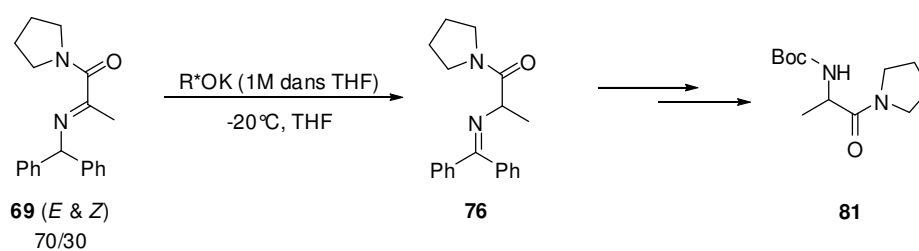


Schéma 37

Les e.e. obtenus sont rassemblés dans le tableau 16.

Entrée	R*OH	Durée (h.)	Eq.	Conv. 76 (%)	Rdt 81 (%)	e.e. (%)
1	88	1	1,0	19	4	13 (<i>S</i>)
2	88	4	0,5	11	n.d.	22 (<i>S</i>)
3	88	4	1,0	75	n.d.	36 (<i>S</i>)
4	89	1	0,5	75	27	40 (<i>S</i>)
5	89	1	1,0	80	15	47 (<i>S</i>)

Tableau 16

Les expériences réalisées avec la (+)-*N*-méthyléphédrine **88** comme source d'alcoolate à -20°C dans le THF ont toutes permis d'obtenir des sélectivités notables (entrées 1-3). Avec 0,5 équivalent, la conversion en composé **76** après 4 h de réaction est relativement faible (conversion de 11%, entrée 2), avec un e.e. de 22 % en faveur de l'énantiomère *S*. Dans les mêmes conditions, avec une quantité stœchiométrique d'alcoolate, la conversion est nettement meilleure (conversion de 75 %, entrée 3) et l'e.e est légèrement supérieur.

La réaction utilisant la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine **89** est beaucoup plus rapide : il suffit d'une heure pour obtenir une conversion de plus de 75 %, quelle que soit la quantité d'alcoolate (entrées 4-5). Cet alcool nous a permis d'obtenir les meilleurs e.e. observés jusqu'à présent, avec des valeurs d'excès de 40 % à 47 % en faveur de l'énantiomère *S*.

D'après l'ensemble de ces expériences, on constate que la présence d'un deuxième hétéroatome situé en alpha de la fonction alcool apporte un gain de sélectivité remarquable et qu'il est d'autant plus important dans le cas où les deux hétéroatomes sont en position *syn*. La (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine a donc été identifiée comme étant la meilleure source d'alcoolate pour continuer l'optimisation de cette réaction.

Ces premières études nous ont permis d'optimiser et de modifier notre protocole expérimental. Nous nous sommes rendus compte que pour une meilleure reproductibilité des résultats, il était nécessaire d'une part d'ajouter goutte à goutte, lentement, la solution d'alcoolate fraîchement préparée et d'autre part, d'acidifier le milieu réactionnel avec une solution d'acide acétique dans le THF ajoutée très lentement dans le milieu à basse température.

En prenant en compte ces modifications expérimentales nous avons repris l'étude de la température et du nombre d'équivalents d'alcoolate de potassium en utilisant la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine **89** comme source d'alcoolate (schéma 38).

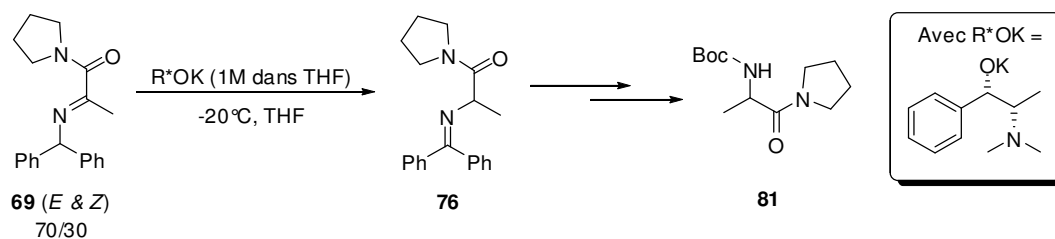


Schéma 38

Les résultats de cette conversion sont regroupés dans le tableau 17.

Entrée	Durée (h)	Temp. (°C)	Eq.	Conv. 76 (%)	Rdt 81 (%)	e.e. (%)
1	2	-20	0,5	75	41	37 (<i>S</i>)
2	2	-40	0,5	59	22	65 (<i>S</i>)
3	2	-35	0,3	n.d.	21	67 (<i>S</i>)
4	2	-35	0,5	n.d.	23	66 (<i>S</i>)
5	2	-35	0,8	n.d.	56	61 (<i>S</i>)
6	2	-40	0,5	59	49	65 (<i>S</i>)
7	1,25	-40	1,0	79	22	47 (<i>S</i>)
8	2	-40	2,0	72	53	20 (<i>S</i>)

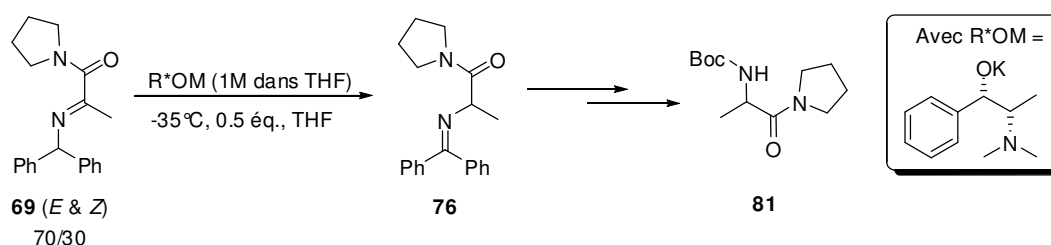
Tableau 17

Avec 0,5 équivalent de base, l'excès énantiomérique passe de 37 % à 65 % lorsque l'on diminue la température de -20°C à -40°C, avec une légère baisse de la conversion (entrées 1-2). Ces deux expériences nous confirment donc que la température est un paramètre important de cette méthode.

En quantité sub-stœchiométrique à -35°C (entrées 3-5), une augmentation du nombre d'équivalents entraîne une légère baisse de l'excès énantiomérique. A -40°C, en passant de 0,5 à 2,0 équivalents d'alcoolate de potassium (entrées 6-8), on observe une chute de l'excès énantiomérique de 45 %. Cette nouvelle observation confirme le constat fait ci-dessus et démontre qu'une quantité catalytique de base permettrait d'obtenir de meilleurs e.e.

Le dernier paramètre que nous avons étudié est l'influence du contre-ion de l'alcoolate. En effet, d'après notre stratégie, la sphère de coordination du contre-ion joue un rôle important dans la sélectivité de la réaction. La modification de la taille du contre-ion peut donc entraîner une modification de la sélectivité due à une modification de la taille de la sphère de coordination de l'ion métallique.

Un protocole expérimental équivalent à celui utilisé pour obtenir des alcoolates de potassium a été employé pour obtenir des alcoolates de sodium. En revanche, en ce qui concerne la préparation de l'alcoolate de lithium, nous avons utilisé comme base du butyllithium à 1,6 M dans l'hexane, que nous avons fait réagir avec l'alcool **89** dans le THF à -35°C pendant 1 h.⁶⁴

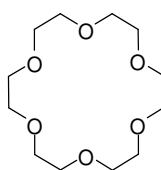


Les e.e. obtenus en fonction des contre-ions sont rassemblés ci-dessous (tableau 18) :

Entrée	Contre-ion	Durée (h)	e.e. (%)
1	Li ⁺	2	-
2	Na ⁺	2	-
3	K ⁺	2	66 (<i>S</i>)
4	K ⁺ +18-C-6	2,5	0

Tableau 18

Avec les alcoolates de lithium (entrée 1) et de sodium (entrée 2), aucune isomérisation n'est observée. Ce constat rejoint l'observation faite par Zwanenburg⁴⁹ lors de son étude de l'isomérisation 1,3 d'imines par des alcoolates chiraux. Par ailleurs, l'utilisation de l'éther couronne 18-C-6 (figure 17), conjointement à l'alcoolate de potassium, n'empêche pas la réaction, mais la rend non sélective (entrée 4).



1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane (18-C-6)

Figure 17

La non-réactivité des alcoolates de lithium et de sodium est probablement due à la basicité plus faible de ces alcoolates par rapport à celle de l'alcoolate de potassium. En effet, lors de ces expériences d'isomérisation, nous n'avons pas observé, comme lors de l'emploi d'alcoolate de potassium, de forte coloration qui est caractéristique de la formation d'un carbanion fortement délocalisé. Il est important de remarquer que malgré cela, on observe, par RMN ^1H dans CDCl_3 , une modification remarquable du ratio entre les deux stéréoisomères *E* et *Z* après réaction (initialement le ratio était de 70/30 en faveur du stéréoisomère *E*, en fin de réaction avec un le sel de lithium, il est de 1/5 en faveur du *Z* ; avec le sel de sodium, il est de 1/3 en faveur du *Z*).

En présence de l'éther couronne (entrée 4), qui complexe le potassium, la basicité de l'alcoolate est augmentée. Cependant cette complexation peut gêner la création d'une paire d'ions intime entre l'alcoolate et le potassium puis entre le carbanion et le potassium. Cela conduit alors à une protonation non sélective du carbanion.

1.4.3.3 Hypothèse mécanistique

Malgré le fait qu'aucune étude mécanistique poussée n'ait été menée, nous avons cherché à comprendre l'origine de la sélectivité observée.

L'énantiomère majoritaire de l'imine **76** obtenu lors de l'isomérisation 1,3 de l'imine **69** par les alcoolates de potassium dérivés de la (+)-*N*-méthyléphédrine et de la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine est l'énantiomère *S*. Il est probable que dans ces alcoolates, respectivement **90** et **91**, le potassium soit chélaté par le doublet libre de l'azote, conduisant à la formation de cycles à 5 atomes (schéma 40).

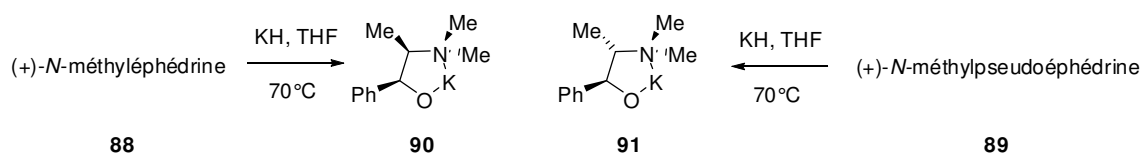


Schéma 40

Ainsi qu'il a été indiqué précédemment, l'imine **69** est sous la forme d'un mélange 70/30 de stéréoisomères *E* et *Z*. Dans la suite de notre réflexion, nous avons choisi de considérer, dans un premier temps, l'isomérisation 1,3 du composé *E*.

Il peut être supposé que dans la réaction de l'alcoolate **91**, dérivé de la *N*-méthylpseudoéphédrine **89**, avec l'imine **69**, les deux espèces s'approchent tout d'abord pour conduire à un intermédiaire de type **92** (schéma 41). Cela conduit au sel de potassium de l'anion azaallyle **93** où le cation métallique reste lié à la méthylpseudoéphédrine. Dans l'intermédiaire **93**, le cation se place sélectivement sur l'une des faces de l'anion azaallyle, la face *Re*, de manière à ce qu'il y ait le moins d'interactions possibles entre les groupements phényles de l'imine et de l'alcoolate. La protonation de l'amine intervient ensuite rapidement sur la face *Re* de l'anion, conduisant à la formation de l'imine **76** de configuration *S* et à la régénération de l'alcoolate **91**.

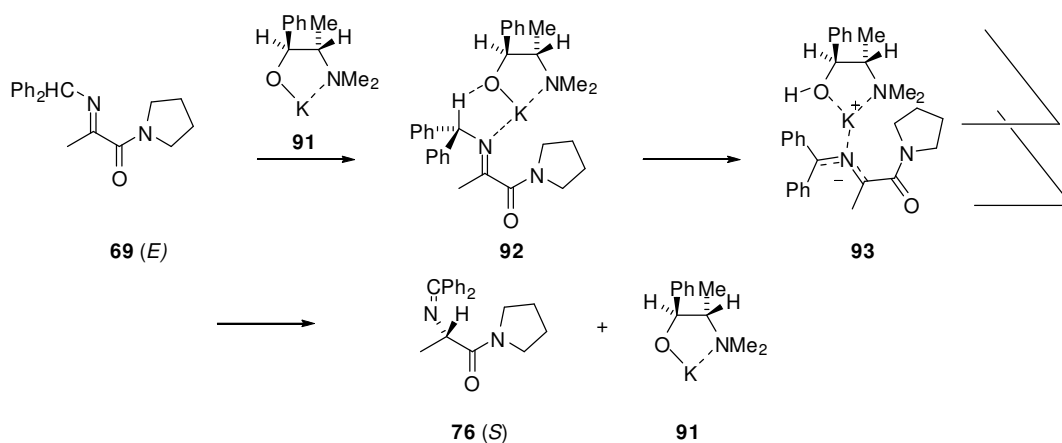


Schéma 41

En suivant un raisonnement similaire, la formation de l'énantiomère *R* serait favorisée à partir de l'isomère *Z*. Cependant, dans ce cas, des interactions entre les groupements phényles et la fonction amide interviennent également ce qui rendrait la réaction moins sélective à partir de cet isomère.

Il est intéressant de noter qu'avant réaction, nous avons un ratio entre les formes *E* et *Z* de l'ordre de 70/30, ce qui impliquerait un e.e. maximal de 40 % si les réactions impliquant les deux isomères étaient complètement sélectives et conduisaient à deux énantiomères différents. L'excès énantiomérique maximal obtenu étant de 67 % (tableau 17), cela suggère que la réaction à partir de l'isomère *Z* est moins sélective ou qu'il y ait eu une isomérisation *E/Z* en cours de réaction, comme cela avait été observé avec les alcoolates de lithium et de sodium.

L'utilisation de la (+)-*N*-méthyléphédrine conduit au même énantiomère majoritaire mais avec des excès énantiomériques légèrement plus faibles (tableau 16, entrées 1-5). La sélectivité en faveur de l'énantiomère *S* est probablement due au centre stéréogène portant la fonction alcool dans l'amino alcool. La baisse de l'excès énantiomérique et la diminution de la vitesse de réaction observées dans le cas de la (+)-*N*-méthyléphédrine pourraient s'expliquer par une plus grande instabilité de la forme cyclique de l'alcoolate **90** par rapport à celle de l'alcoolate **91**, en raison des interactions *syn-syn* entre les groupements phényle-méthyle et méthyle-méthyle.

Enfin, le déroulement proposé de cette isomérisation 1,3 est tout à fait compatible avec le fait que la réaction ne nécessite pas d'utiliser un équivalent d'alcoolate (schéma 42).

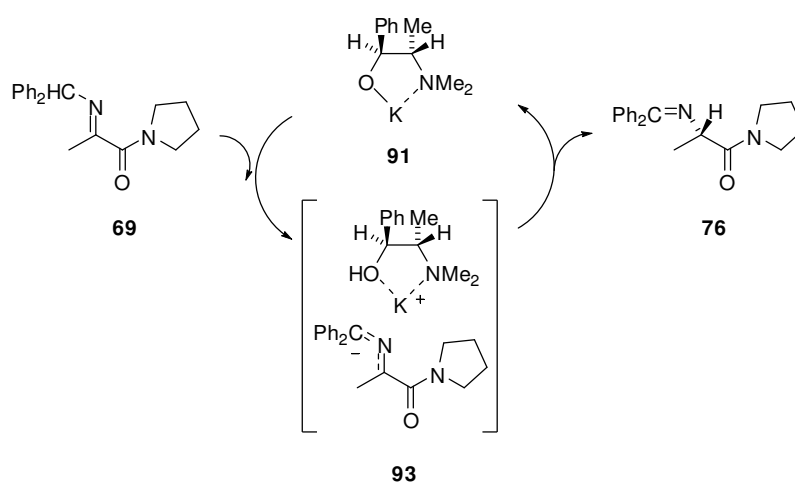


Schéma 42

1.4.3.4 Extension de la méthode

Dans le but d'étudier la possibilité de réaliser des alkylations énantiosélectives de l'imine **69**, une réaction préliminaire a été menée en utilisant le diisopropylamidure de lithium (LDA) comme base et l'iodométhane comme agent alkylant. Nous avons alors découvert que le LDA ne déprotonait pas le proton benzylique mais l'un des protons méthyliques. Ainsi, au lieu d'observer la formation de l'imine réarrangée diméthylée **94**, nous avons obtenu l'imine **95** correspondant à l'alkylation du groupement méthyle (schéma 43).

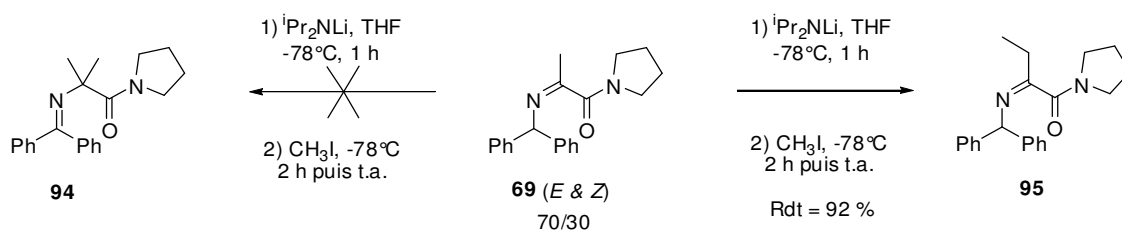


Schéma 43

Cette modification du site de déprotonation pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique dû aux deux groupements isopropyles du LDA qui doit rendre son accès au proton benzylique difficile.

Ainsi, il a été possible de réaliser à plus grande échelle la préparation des imines **95** et **96** correspondant à l'alkylation de l'imine **69** par l'iodométhane et par l'iodure de benzyle, respectivement, avec de très bons rendements (schéma 44). L'iodure de benzyle n'étant pas commercial, celui-ci a été généré à partir du bromure de benzyle. Le choix de l'iodure de benzyle comme agent alkylant a été fait après des essais infructueux d'alkylation réalisés à partir du bromure de benzyle.

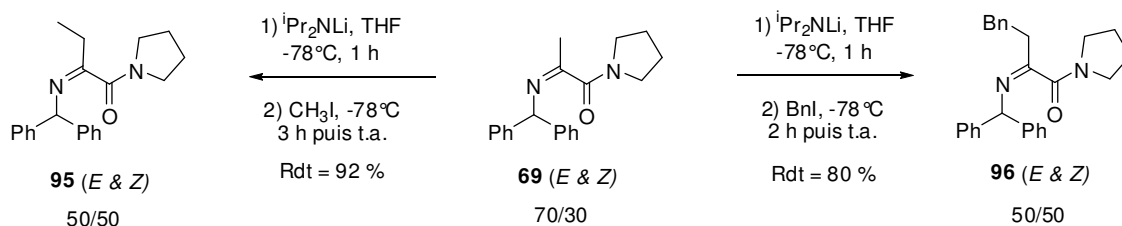


Schéma 44

Les deux imines **95** et **96** sont obtenues sous forme de mélanges de stéréoisomères *E* et *Z*.

Des expériences d'isomérisation 1,3 ont été réalisées à 0°C à partir des imines **95** et **96** en utilisant un équivalent de *tert*-butylate de potassium (schéma 45).

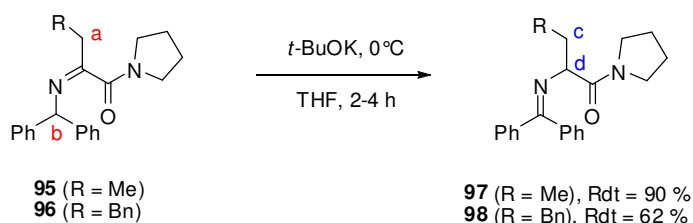


Schéma 45

Au bout de 2 h, le composé **97** issu de l'isomérisation du composé **95** est obtenu avec un bon rendement de 90 %. La présence du groupement éthyle à la place du groupement méthyle ne modifie pas la vitesse de réaction. En revanche, il faut plus de 4 h pour obtenir l'imine **98** à partir du composé **96** avec un rendement de 62 %. La présence du groupement benzyle ralentit donc l'isomérisation de l'imine.

Ces différentes imines sont facilement différenciables en RMN ^1H dans le CDCl_3 . Les déplacements chimiques des protons les plus caractéristiques de ces imines sont reportés dans le tableau 19.

Entrée	Composé	δH_a (ppm)	δH_b (ppm)	δH_c (ppm)	δH_d (ppm)
1	95 (<i>E</i>)	2,52 (q)	5,83 (s)	-	-
2	95 (<i>Z</i>)	2,66 (q)	5,55 (s)	-	-
3	97	-	-	1,73-1,80 (m)	4,02-4,04 (m)
4	96 (<i>E</i>)	3,12 (t)	5,81 (s)	-	-
5	96 (<i>Z</i>)	3,31 (t)	5,59 (s)	-	-
6	98	-	-	2,20-2,26 (m)	4,00-4,01 (m)

Tableau 19

Les tests d'isomérisation 1,3 énantiosélective sont encore à réaliser sur ces deux imines. Le fait de pouvoir modifier le groupement R de l'amide de départ pourra permettre d'étudier l'influence de ce groupe sur la sélectivité de cette réaction. De plus, le fait de pouvoir obtenir différents acides aminés à partir d'un même substrat de départ peut apporter un avantage indéniable à cette méthode.

1.4.3.5 Déprotection de l'acide aminé

Le but de notre méthodologie était l'obtention d'acides α -aminés énantio-enrichis à partir d'un dérivé d'un α -céto acide, l'acide pyruvique. Le dérivé choisi est l'amide correspondant au couplage entre l'acide pyruvique et la pyrrolidine. Pour le moment, à ce stade, notre méthodologie nous a permis d'obtenir le précurseur de l'alanine **81** énantio-enrichi. Pour récupérer l'alanine, il est nécessaire de déprotéger la fonction amine, présente sous forme de NHBoc, et la fonction acide masquée par la fonction amide. Nous espérons réaliser cette double déprotection en une seule étape en utilisant des conditions acides (schéma 46).

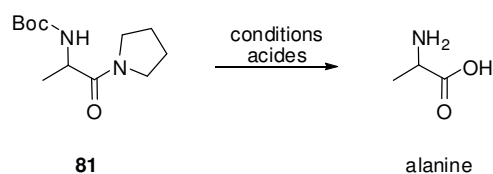


Schéma 46

Les expériences de déprotection menées jusqu'à présent ont été réalisées dans des tubes scellés à paroi épaisse (schéma 47).

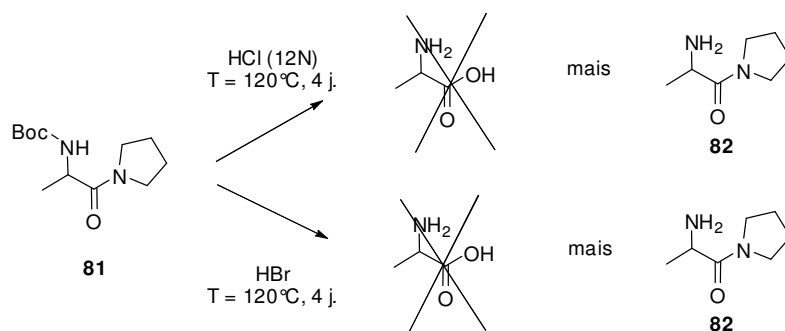


Schéma 47

En chauffant pendant plusieurs jours à 120°C, soit dans l'acide chlorhydrique,⁶⁵ soit dans l'acide bromhydrique,⁶⁶ il n'a pas été possible de déprotéger entièrement l'alanine. D'après les spectres RMN ¹H, le produit obtenu est l'amine **82** : seul le groupement Boc a pu être retiré de la molécule. Il reste encore à transformer la fonction amide en fonction acide pour récupérer l'acide aminé.

1.5 Conclusions et perspectives

1.5.1 Conclusions

Nous avons montré dans ce chapitre qu'il était possible de développer une méthode de synthèse asymétrique d'acides α-aminés en s'inspirant d'une réaction biologique, la réaction de transamination. L'étape clé de cette réaction est une isomérisation 1,3 énantiosélective d'imine obtenue par condensation entre un dérivé d'α-céto acide et une amine. Parmi les nombreuses sources de chiralité possibles, nous avons choisi d'utiliser comme base chirale, un alcoolate, pour réaliser ce réarrangement 1,3.

Les meilleurs dérivés d'α-céto acides que nous avons identifiés sont les α-céto amides. L'imine **69** a été préparée par condensation du céto amide dérivé de l'acide pyruvique et de la pyrrolidine avec la diphenylméthanamine. Les expériences d'isomérisation 1,3 utilisant le *tert*-butylate de potassium dans le THF à partir de

l'imine **69** nous ont permis de réaliser l'isomérisation souhaitée avec d'excellentes conversions et d'envisager le passage à une voie asymétrique.

Parmi les nombreux alcools testés, ceux donnant les alcoolates chiraux permettant d'obtenir la meilleure sélectivité étaient les α -amino alcools. Ainsi, nous avons identifié la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine comme meilleure source d'alcoolate pour réaliser la suite de notre optimisation. Dans les meilleures conditions, à savoir en utilisant 0,3 équivalent de base à -35°C, l'e.e. obtenu est de 67 %. D'après les dernières expériences réalisées, nous pouvons atteindre des rendements en précurseur d'acide aminé, l' α -amino amide **81**, de l'ordre de 60 % sur 3 étapes.

La bonne sélectivité obtenue par l'utilisation d'un amino alcoolate est probablement due à la présence d'un second hétéroatome porté par la base, capable de chélater le contre-ion métallique. Cette chélation va entraîner la formation de cycles à 5 atomes. L'encombrement stérique de l'alcoolate va permettre d'orienter celui-ci préférentiellement par rapport à l'une des faces de l'imine lors de la déprotonation de cette dernière. L'amino alcool, chélatant le contre-ion situé sur l'une des faces de l'imine, peut ensuite céder un proton après isomérisation 1,3 de l'imine, régénérant ainsi l'alcoolate initial et conduisant à l'imine désirée.

Pour le moment, aucune méthode de déprotection n'a permis de récupérer l'alanine doublement déprotégée en une seule étape.

En revanche, il est possible d'alkyler l'imine **69** de façon régiosélective avec d'excellents rendements ce qui pourrait, à terme, permettre d'accéder à différents acides α -aminés.

1.5.2 Perspectives

Pour le moment, l'e.e. maximal obtenu pour l'imine **69** est de 67 % avec la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine et 0,3 équivalent de base, dans le THF à -35°C. Ne pouvant pas compter sur une baisse de la température ou de la quantité de base pour augmenter fortement cet excès, l'utilisation de nouveaux amino alcools tels que la cinchonidine pourrait nous permettre d'améliorer cette sélectivité.

Parmi les différents travaux à réaliser, il faudra notamment étudier l'isomérisation 1,3 énantiosélective des imines obtenues par alkylation de l'imine **69**. En effet, en plus de

l'intérêt d'obtenir de nouveaux acides aminés, cette étude nous permettra d'étudier l'influence de la chaîne alkyle sur la sélectivité de cette réaction.

Si aucune déprotection en une ou deux étapes ne nous permet de récupérer l'acide aminé libre, il faudra envisager de modifier l'amide de départ en choisissant une amine plus facilement clivable que la pyrrolidine et nous envisageons par exemple la dibenzylamine.

Ayant compris quelles espèces intervenaient lors de la formation des 2-azadiènes, il serait intéressant de reprendre les travaux concernant l'isomérisation d'imines issues de la condensation d'une amine achirale et un céto amide chiral par le *tert*-butylate de potassium. En effet, les travaux qui nous ont permis d'obtenir un léger e.d. ont été arrêtés prématurément en raison de cette réaction secondaire.

**Chapitre 2.Synthèse de 2-azadiènes :
déshydrogénation 1,4 d'imines
par l'action de l'oxygène moléculaire**

Chapitre 2. Synthèse de 2-azadiènes : déshydrogénation 1,4 d'imines par l'action de l'oxygène moléculaire

2.1 Mise en évidence de la réaction de déshydrogénation 1,4

Lors de l'étude de la synthèse asymétrique de l'alanine à partir de l'acide pyruvique à l'aide d'une réaction d'isomérisation 1,3, un produit secondaire a été observé dans plusieurs expériences.

Ainsi, en étudiant l'isomérisation de l'imine **69** par le *tert*-butylate de potassium, dans le THF, à température ambiante (schéma 48), nous avons pu constater dans le spectre RMN ^1H du milieu réactionnel brut l'apparition de deux singulets correspondant à deux protons fortement déblindés. Lors de ces premières observations, il n'avait pas été possible d'isoler le composé **77** en raison des conditions de purification qui n'avaient pas permis d'obtenir une résolution suffisante pour identifier ce produit.

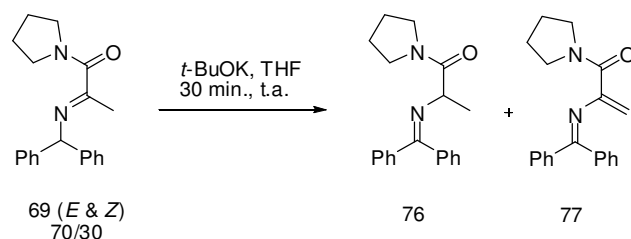


Schéma 48

En parallèle de l'étude de l'isomérisation 1,3 d'imines, des expériences d'alkylation ont été réalisées dans le but d'étudier la possibilité de réaliser une alkylation énantiosélective d'imines pour développer une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'acides α -aminés à partir de céto amides (schéma 49).

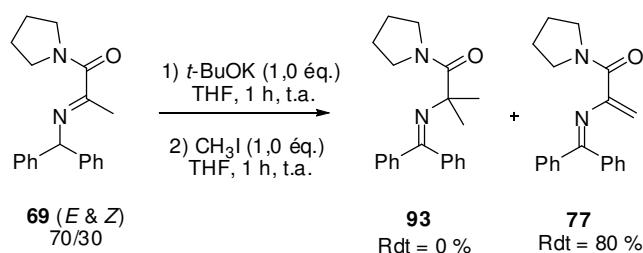


Schéma 49

Les tentatives d'alkylation consistaient tout d'abord à additionner un équivalent de *tert*-butylate de potassium dans le milieu réactionnel pour former le carbanion issu de l'imine **69**. Ce dernier aurait ensuite réagi avec de l'iodométhane introduit dans le milieu pour obtenir l'imine diméthylée **93**. Contre toute attente, le seul produit obtenu avec un rendement de 80 % était le 2-azadiène **77**, correspondant au produit secondaire observé lors de l'isomérisation 1,3. Ce produit est issu de la déshydrogénation 1,4 de l'imine **69**.

D'après les expériences réalisées, il était probable que la réaction de déshydrogénation 1,4 était due à une réaction entre le carbanion issu de la déprotonation de l'imine **69** et une espèce oxydante comme l'oxygène, susceptible d'être présent à l'état de traces dans le milieu. La tentative d'alkylation par l'iodométhane menant exclusivement à l'azadiène **77**, nous avons supposé que cette réaction avait été catalysée par des traces d'iode présentes dans le réactif. Nous avons donc cherché à reproduire cette réaction en injectant directement de l'iode en quantité catalytique ou stœchiométrique dans le milieu réactionnel. Ces expériences ont été réalisées avec ou sans introduction d'oxygène dans le milieu en cours de réaction (schéma 50).

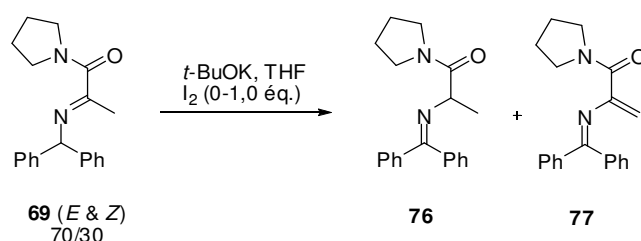


Schéma 50

Les résultats de déshydrogénation de l'imine **69** par l'oxygène en présence d'iode sont rassemblés dans le tableau 20.

Entrée	Durée (h)	Temp. (°C)	Eq. de I ₂	Conditions expérimentales	Proportions ^a (%)		
					69	76	77
1	4	t.a.	0,05	addition d'I ₂ ^b après 1 h	8	87	5
2	4	t.a.	0,05	addition d'I ₂ ^b et d'O ₂ après 1 h	5	83	12
3	2	t.a.	0,05	atmosphère d'O ₂	94	0	6
4 ^c	2	t.a.	1	atmosphère d'O ₂	dégradation ^d		
5 ^c	2	t.a.	1	-	dégradation ^d		
6	5	0	0,05	addition d'I ₂ ^b après 2 h	4	84	12
7	5	-36	0,05	addition d'I ₂ ^b après 2 h	54	27	19

^a Ratio d'après le spectre RMN ¹H. ^b Solution d'I₂ à 0,1M dans le THF. ^c Solvant gazéifié par O₂.
^d Présence du céto amide correspondant.

Tableau 20

D'après ces résultats, les expériences réalisées en présence d'iode n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs rendements en azadiène **77**.

La comparaison entre deux expériences réalisées dans des conditions similaires (entrées 1-2) indique que la présence d'oxygène dans le milieu favorise la réaction de déshydrogénation. Lorsque nous nous plaçons initialement sous une atmosphère d'oxygène (entrée 3), il n'y a plus d'isomérisation mais uniquement la formation du 2-azadiène **77**. Cependant la conversion en azadiène **77** reste faible. Ceci a pu être constaté expérimentalement par une perte rapide de la coloration du mélange, ce qui correspondrait à la consommation du carbanion généré. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'iode entraîne une décomposition de l'imine **69** et le cétoamide **57** apparaît dans le milieu (entrées 4-5). Une rapide décoloration a également été observée dans ces conditions. Comme précédemment, nous observons qu'une baisse de la température favorise la formation du composé **77** (entrées 1, 6, 7). Cependant, la déprotonation de l'imine **69** est de plus en plus difficile quand nous approchons d'une température de réaction de -40°C.

En comparant ces résultats avec ceux des expériences réalisées sans introduction d'iode (tableau 11, chapitre 1), nous observons que les quantités de 2-azadiène sont similaires, ce qui signifie que la réaction de déshydrogénation ne nécessiterait pas d'iode mais uniquement de l'oxygène.

Ainsi, une nouvelle série d'expériences visant à modifier la quantité d'oxygène et son moyen d'introduction dans le milieu ont été réalisées (schéma 51).

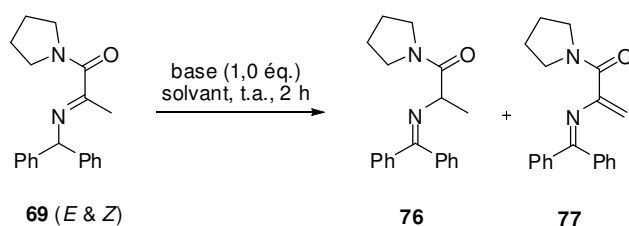


Schéma 51

Les conditions expérimentales sont présentées dans le tableau 21.

Entrée	Base	Solvant	atm.	Conditions expérimentales	Proportions ^a (%)		
					69	76	77
1	<i>t</i> -BuOK	THF	Ar	-	13	85	2
2	<i>t</i> -BuOK	THF	Ar	solvant gazéifié par O ₂	5	69	26
3	<i>t</i> -BuOK	THF	Ar	bullage d'O ₂ après 1 h	12	80	8
4	<i>t</i> -BuOK	THF	Ar	atmosphère d'O ₂ après 1 h	5	89	6
5	<i>t</i> -BuOK	THF	O ₂	solvant gazéifié par O ₂	92	0	8
6 ^b	NaH	DMF	Ar	-	84	0	16
7 ^b	NaH	DMF	O ₂	-	89	0	11
8 ^c	NaH	DMF	Ar	-	54	0	46

^a Déterminées d'après le spectre RMN ¹H du produit brut. ^b 1,1 équivalent de base. ^c 2,2 équivalents de base.

Tableau 21

Gazéifier le solvant en faisant buller de l'oxygène avant de lancer la réaction permet de favoriser la réaction de déshydrogénation 1,4 (entrée 2). Par contre, si nous introduisons l'oxygène après une heure de réaction en faisant buller de l'oxygène dans le milieu réactionnel (entrée 3) ou si nous remplaçons l'argon par l'oxygène (vide/oxygène ; entrée 4) après 1 h, la réaction évolue de la même manière que l'expérience de référence sans oxygène (entrée 1). Par ailleurs, saturer initialement le milieu réactionnel par de l'oxygène permet d'obtenir exclusivement le produit désiré mais la réaction est rapidement arrêtée en raison de la disparition du carbanion formé (entrée 5).

On déduit de ces expériences qu'une variation de la quantité d'oxygène initiale du milieu permet de favoriser la réaction de déshydrogénation mais cette quantité ne doit pas être trop importante pour ne pas limiter l'avancement de la réaction par une dégradation des espèces anioniques réactives du milieu. L'ajout d'oxygène en cours de réaction n'a aucune influence notable sur le ratio obtenu entre les différentes espèces présentes dans le milieu. Ceci aurait tendance à confirmer que la réaction d'oxydation a bien lieu en même temps que la réaction d'isomérisation. Ce sont donc des réactions compétitives.

Le *tert*-butylate de potassium ne permet pas d'obtenir un rendement satisfaisant en **77** en raison de la compétition avec la formation du composé **76**. Cette isomérisation 1,3 est notamment possible grâce à l'alcool généré lors de la déprotonation de l'imine **69**. L'utilisation d'une base capable de réaliser la déprotonation sans former d'espèces donneuses de proton pourrait favoriser la réaction de déshydrogénation.

Ainsi, l'emploi de l'hydruide de sodium dans le DMF conduit exclusivement à la formation de l'azadiène **77**. Il est cependant nécessaire de travailler avec un excès de base pour favoriser cinétiquement la réaction (entrées 6,8). De même que dans le cas de l'utilisation du *tert*-butylate de potassium, une saturation de l'atmosphère en oxygène ne semble pas favoriser la réaction désirée (entrée 7).

A partir de ces différents constats, il semblait envisageable de développer une méthodologie de synthèse de 2-azadiènes en faisant réagir en milieu basique une imine en présence d'oxygène.

2.2 Rappels bibliographiques

2.2.1 Synthèse de 2-azadiènes

Les 2-azadiènes sont généralement utilisés comme précurseurs dans la synthèse de composés azotés hétérocycliques.⁶⁷ La synthèse de ce type de composés reste peu décrite dans la littérature et se résume à quelques méthodes dont les réactions d'aza-Wittig sur des *N*-vinylphosphazènes, de déshydrochloration de chloroaldimines, d'addition nucléophile sur des azidines, etc.

2.2.1.1 Par réaction d'aza-Wittig sur des *N*-vinylphosphazènes

Barluenga et Palacios ont étudié la chimie des *N*-vinylphosphazènes pour les utiliser en tant qu'intermédiaires de synthèse.⁶⁸ Ils ont montré que la réaction d'aza-Wittig entre le *N*-vinylphosphazène **99** et le pyruvonnitrile conduisent au 2-azadiène **100** avec un excellent rendement (schéma 52). De nombreux azadiènes de ce type ont été synthétisés à partir d'aldéhydes et de cétones et ont été utilisés dans la synthèse d'hétérocycles variés.

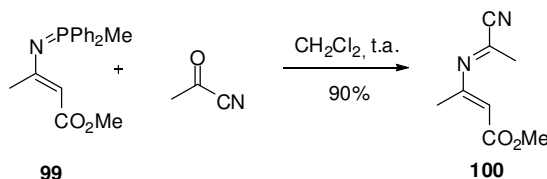


Schéma 52

2.2.1.2 Par réaction de déshydrochloration de chloroaldimines

De Kimpe a étudié la déshalogénéation réductive de différents composés α -halo carbonylés. La plupart des méthodes développées pour réaliser cette réaction à partir d' α -halo cétones faisant intervenir, par exemple, du zinc dans l'acide acétique, de l'iodure de samarium ou du LDA, n'étaient pas applicables à partir d' α -halo aldéhydes en raison de la réactivité du carbonyle aldéhydique.

Pour obtenir la déshydrochloration d' α -chloro aldéhydes, De Kimpe a choisi de modifier le substrat **101** en aldimine dérivée de la benzylamine (schéma 53).⁶⁹ Le traitement de cette aldimine par du *tert*-butylate de potassium conduit intermédiairement à l'anion azaallyle **102** qui est converti en 2-azadiène **103** par élimination d'un ion chlorure. L'hydrolyse acide de l'azadiène conduit à la formation de deux composés carbonylés **104** et **105**.

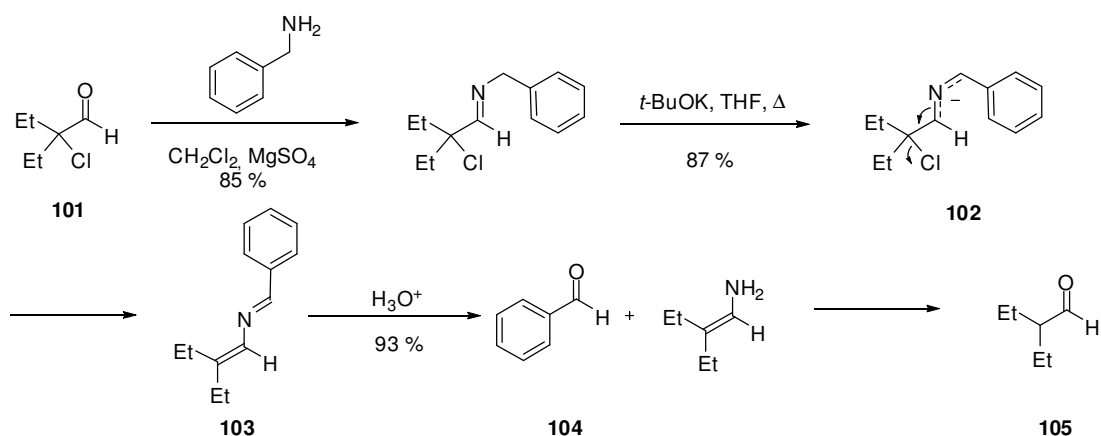


Schéma 53

2.2.1.3 Par silylation de *N*-acylimidates

Ghosez a étudié la réactivité de 2-azadiènes 1,3 activés comportant des fonctions hydroxyles protégées.⁷⁰ Il a développé deux méthodes d'accès à ce type de 2-azadiènes à partir d'imino éthers (schéma 54). Dans la première, l'imino éther **106** est acylé puis une réaction de silylation est réalisée (méthode A) ; dans la deuxième, l'imino éther **106** est tout d'abord silylé et l'adduit **106** est converti en azadiène par réaction avec un chlorure d'acide (méthode B).

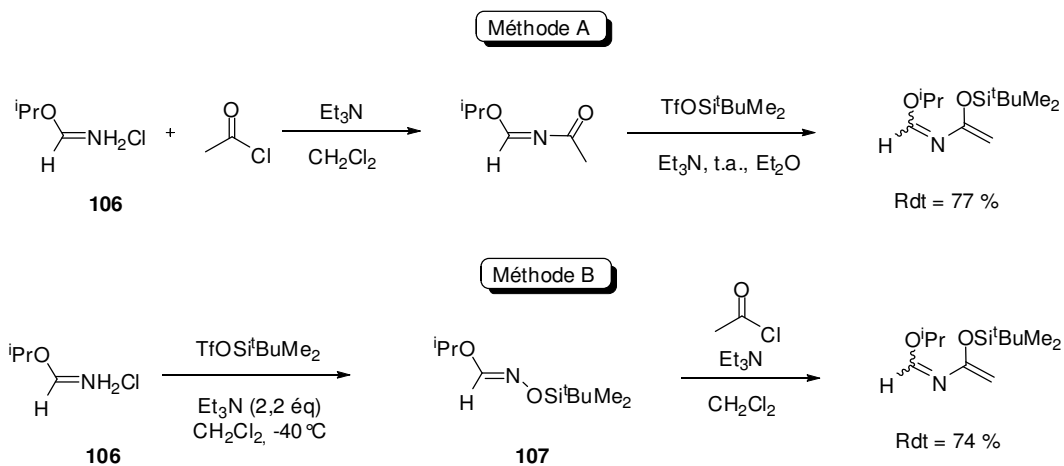


Schéma 54

Ces deux méthodes impliquent le même nombre d'étapes et permettent d'obtenir dans la plupart des cas des rendements équivalents. La méthode B reste cependant la méthode la plus avantageuse car un imino éther peut conduire à un intermédiaire pouvant servir de précurseur à un grand nombre de 2-azadiènes à partir de différents chlorures d'acides.

2.2.1.4 Par ouverture d'azirines par addition nucléophile

L'addition d'un nucléophile sur l'azirine **108** substituée par un motif acrylate de méthyle en conditions basiques conduit à la formation d'un 2-azadiène. Barroso et Hascheres ont ainsi obtenu le 2-azadiène **110** à partir de l'azirine **108** par l'addition d'éthanol en présence de carbonate de sodium.⁷¹ Les auteurs suggèrent que cette réaction passe par l'intermédiaire de l'aziridine **109** (schéma 55).

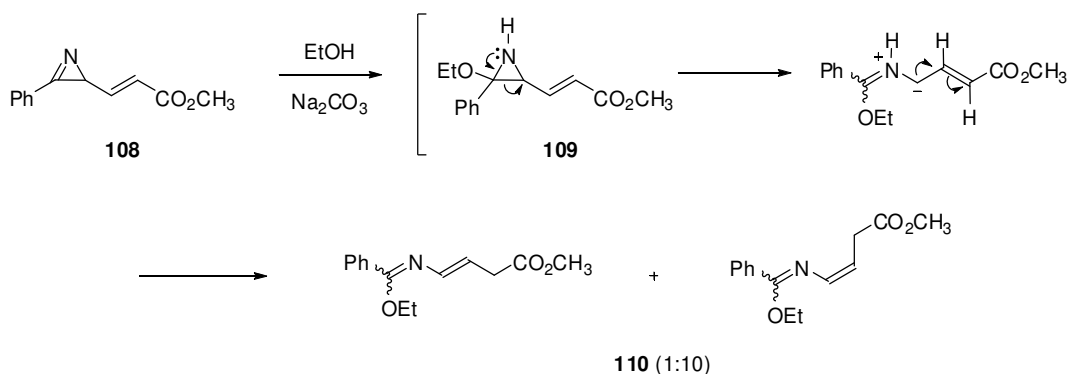


Schéma 55

Les 2-azadiènes peuvent également être obtenus par d'autres méthodes telles que la dimérisation d'imines⁷² ou l'arylation de carbanions dérivés d'imines,⁷³ mais ces dernières ne seront pas développées dans ce manuscrit. Ainsi, nous avons pu voir qu'il existait peu de voies d'accès aux 2-azadiènes et encore moins aux 2-azadiènes non activés.

2.2.2 Réactions entre un carbanion et l'oxygène

D'après nos études préliminaires, l'oxygène a été identifié comme jouant un rôle lors de la réaction de déshydrogénation 1,4. En effet, il semblerait que l'oxygène réagisse avec l'anion azaallyle obtenu lors de la déprotonation de l'imine. Nous avons donc recherché dans la littérature des exemples où des carbanions réagissent avec l'oxygène moléculaire pour vérifier le bien-fondé de cette hypothèse et avons choisi d'en mentionner quelques-uns. Il est à noter que dans ces exemples, l'oxygène peut être soit à son état fondamental, l'état triplet ³O₂, soit à un état excité, l'état singulet ¹O₂.

L'auto-oxydation de composés carbonyles possédant un hydrogène situé en alpha de la fonction carbonylée est une réaction extrêmement rapide en présence de l'ion *tert*-butylate. Doering a étudié le cas d'auto-oxydation de différentes cétones sous une

atmosphère contrôlée d'oxygène.⁷⁴ Ainsi, la benzylacétophénone **111** est oxydée au bout de quelques heures en deux molécules d'acide benzoïque **112** en présence de *tert*-butylate (schéma 56).

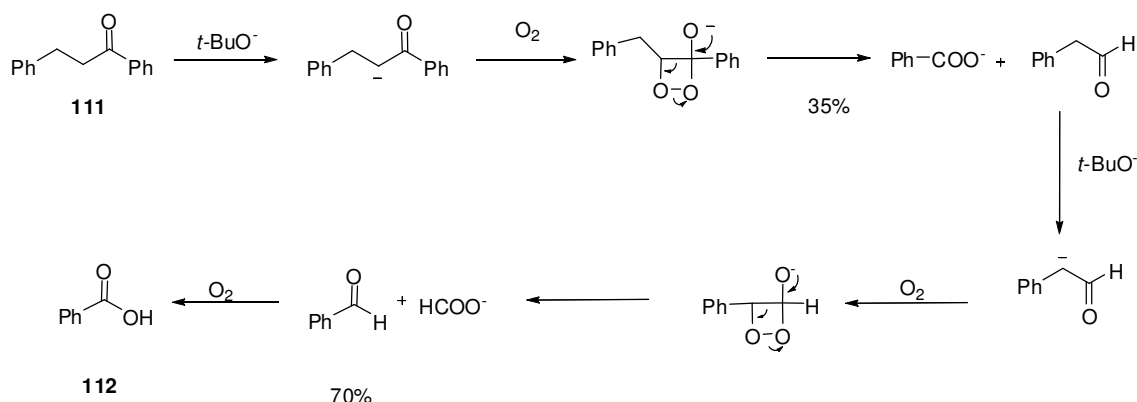


Schéma 56

Wasserman s'est intéressé à des décarboxylations d'acides α -aminés comportant un cycle azétidine via l'oxygénation des dianions correspondants.⁷⁵ Ainsi le dianion **114** formé à partir de **113** réagit avec l'oxygène pour former le dianion hydropéroxyde **115**. Le traitement en milieu acide libère une molécule d'H₂O et de CO₂ pour conduire au β -lactame **116** (schéma 57).

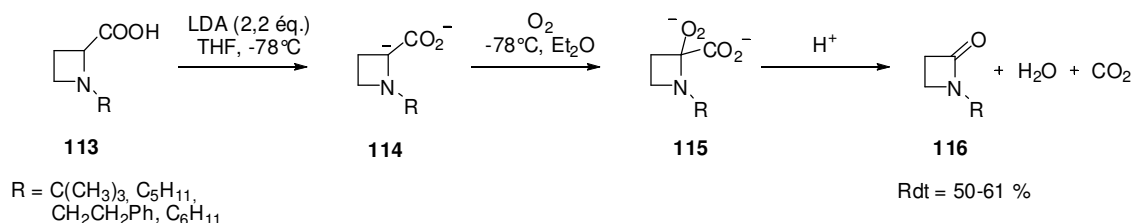


Schéma 57

Il a également développé une méthodologie permettant d'accéder à des β -lactames à partir d'esters d'acides carboxyliques d'azétidines en utilisant l'oxygène singulet.⁷⁶ Pour cela, l'azétidine **117** est convertie en éther de cétène silylé **118**. Celui-ci est alors clivé par de l'oxygène singulet pour conduire au β -lactame **119** (schéma 58).

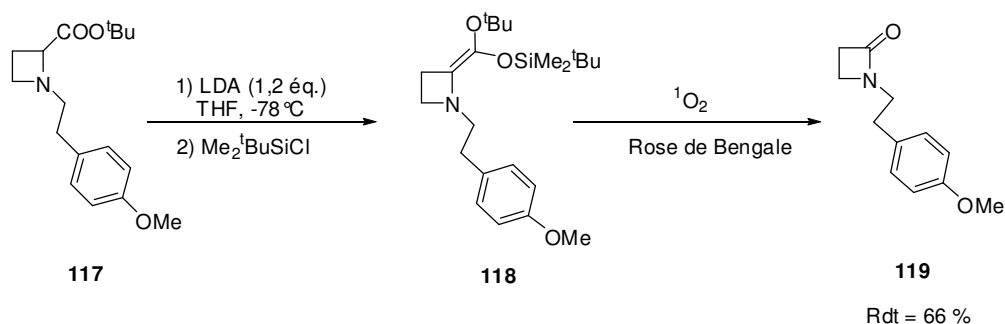


Schéma 58

L'oxydation d'arylacétocétates par du *tert*-butylate de potassium en présence d'oxygène a été reportée dans la littérature (schéma 59).⁷⁷ Cette dégradation oxydante passant par un mécanisme radicalaire a été observée lors d'essais d'alkylation par de l'iodométhane. Tona et ses collaborateurs ont alors supposé que les traces d'iode présentes dans l'iodométhane avaient servi d'initiateur de radicaux. Ainsi, ils ont vérifié cette théorie en réalisant des expériences où l'arylacétoacétate **120** est placé en milieu basique et en présence d'oxygène, en faisant varier la nature de la base, du solvant et la quantité d'iode présente dans le milieu. Ils ont ainsi déterminé que cette dégradation oxydante était favorisée en présence de *tert*-butylate de potassium dans le THF, avec une quantité catalytique d'iode et de l'oxygène. Cette méthode permettait ainsi d'obtenir un mélange de deux produits oxygénés, le céto ester **122** qui est le produit majoritaire, et l'hydroxy ester **123**. Ils ont proposé le mécanisme décrit dans le schéma 59 pour expliquer la formation de ces produits.

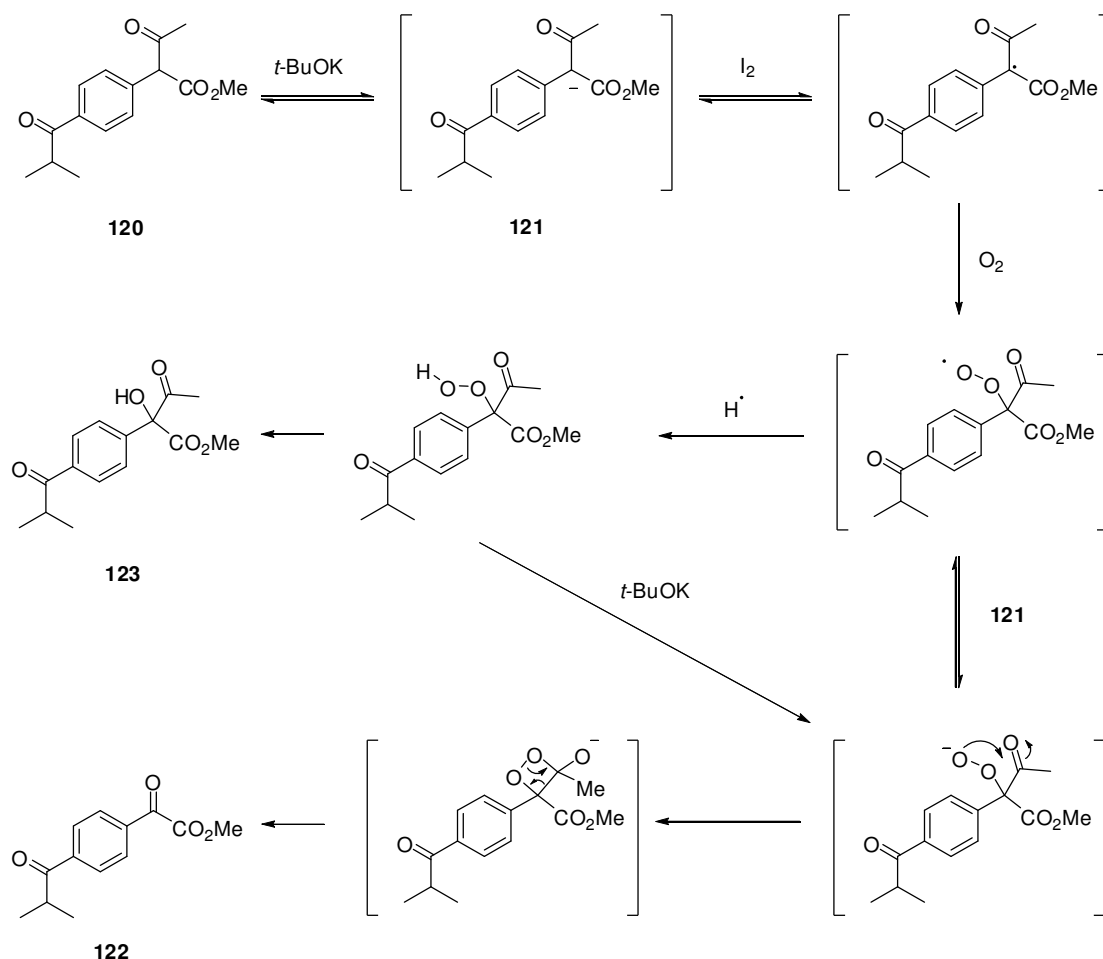


Schéma 59

Plus récemment, Zhu a mis en évidence une réaction de décarboxylation due à la présence d'oxygène lors d'une tentative d'hydrométhylation du *N*-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-carboxylate de méthyle **124** (schéma 60). Cependant, après traitement de **124** avec de l'hydruire de sodium dans le DMF, puis addition du *para*-formaldéhyde, le produit d'aldolisation attendu n'est pas observé, mais la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-one **125** est isolée.⁷⁸ Dans le mécanisme qu'il a envisagé, il propose un transfert monoélectronique entre le carbanion généré et l'oxygène. Il y a alors formation de deux espèces radicalaires, qui réagissent entre elles pour former un ion hydroperoxyde. Celui-ci, après éliminations successives de méthylate et de dioxyde de carbone, conduit au composé **125**.

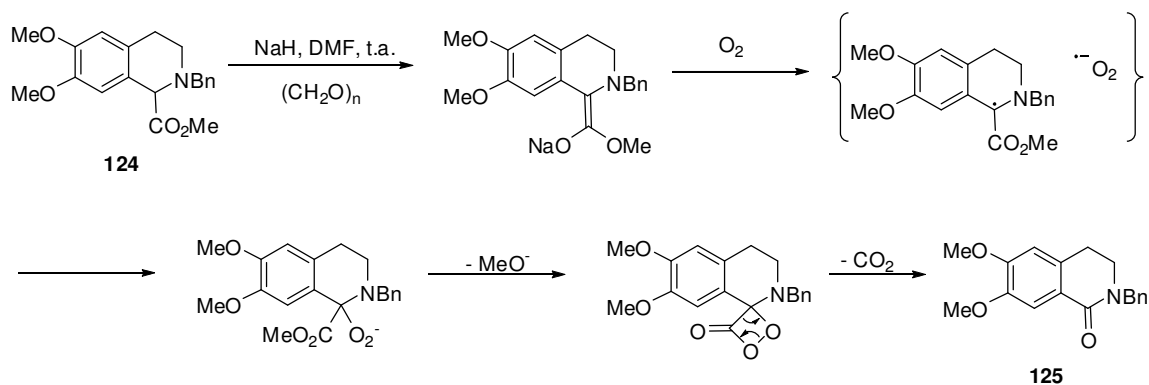


Schéma 60

A la vue de ces quelques exemples de la littérature, il semble effectivement plausible d'envisager un mécanisme réactionnel entre un carbanion et de l'oxygène entraînant une déshydrogénation 1,4. Le développement d'une voie d'accès aux 2-azadiènes par la réaction d'une imine en milieu basique en présence d'oxygène apparaîtrait alors comme une méthode originale pour obtenir ce type de composés.

2.3 Mise au point d'une méthodologie de synthèse

Dans le but de développer une méthode générale d'accès aux 2-azadiènes, nous avons choisi de synthétiser de nouveaux substrats pour étudier cette réaction.

2.3.1 Synthèse de nouvelles imines

De nouvelles imines ont été préparées par condensation de l'acétophénone **126** avec plusieurs amines primaires, réalisée dans le toluène à reflux, avec un montage de Dean-Stark (schéma 61).

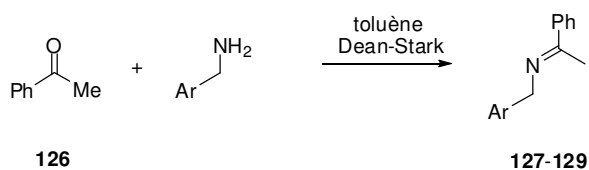


Schéma 61

Les différentes synthèses sont résumées dans le tableau 22.

Entrée	Imine	Ar	Durée (j.)	Rdt (%)
1	127	phényle	4	63
2	128	4-pyridinyle	2	90
3	129	4-cyanophényle	4	38

Tableau 22

Les imines **127-129** ont toutes été obtenues sous la forme d'un seul isomère de configuration *E*.

Une série de cétimines a été synthétisée à partir de la diphénylméthanamine **40** et de différentes acétophénones (schéma 62) en utilisant soit du toluène au reflux avec un montage de Dean-Stark rempli de sulfate de magnésium (méthode A), soit du tétrachlorure de titane dans du toluène au reflux avec un montage de Dean-Stark (méthode B).⁷⁹

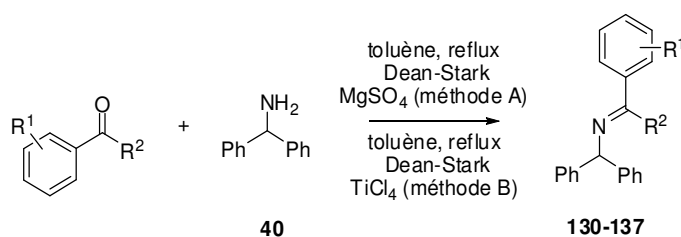


Schéma 62

Le tableau 23 rassemble les conditions opératoires :

Entrée	Composé	R ¹	R ²	Méthode	Durée (j.)	Z/E	Rdt (%)
1	130	H	Me	A	5	0/100	97
2	131	2-MeO	Me	A	18	90/10	43
3	132	3-MeO	Me	A	18	0/100	43
4	133	4-MeO	Me	A	10	0/100	60
5	134	4-Cl	Me	A	18	0/100	59
6	135	4-CN	Me	B	2,5	0/100	59
7	136	H	Et	B	1	37/63	94
8	137	H	Bn	A	2,5	0/100	80

Tableau 23

Toutes les imines synthétisées sont obtenues sous la forme d'un mélange de stéréoisomères. L'isomère *E* est majoritaire dans la plupart des cas. Cette identification a été réalisée en se basant sur les déplacements chimiques observés en RMN du proton dans le CDCl₃. D'après la littérature, dans les imines dérivées d'acétophénone, les déplacements chimiques des protons méthyliques de l'isomère *E* sont moins déblindés.⁶⁰ Inversement pour ce même isomère, le signal correspondant au proton situé en alpha de l'azote correspond au signal le plus déblindé. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, il est possible d'isoler exclusivement l'isomère *E* sauf dans le cas des imines **131** et **136**.

Enfin, une imine correspondant à la condensation du phénylglycinate de méthyle avec l'acétophénone a été obtenue selon la méthode A (schéma 63). L'imine **138** est obtenue sous la forme d'un seul stéréoisomère.

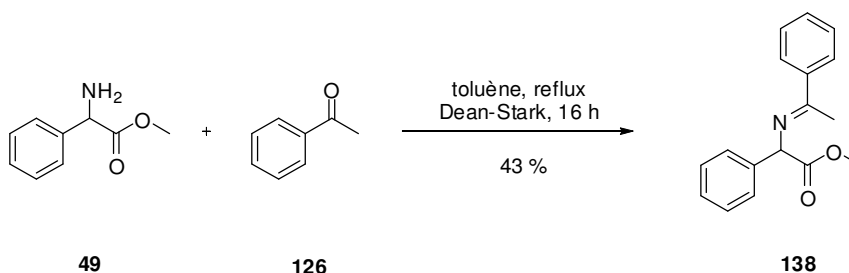


Schéma 63

2.3.2 Mise au point des conditions opératoires

A la vue des résultats préliminaires obtenus à partir de l'imine **69**, il semblait que la réaction de déshydrogénation 1,4 était privilégiée lorsqu'était utilisé un excès de base de type hydrure de sodium dans le DMF, en présence d'oxygène (cf. paragraphe 2.1).

Dans le but de synthétiser des 2-azadiènes à partir d'imines issues de différentes acétophénone, de nouvelles expériences ont été menées à partir de l'imine **130** en faisant varier la quantité d'oxygène présent dans l'atmosphère lors de la réaction (schéma 64).

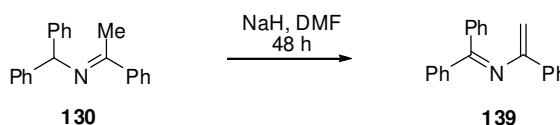


Schéma 64

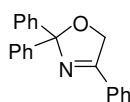
Entrée	Eq. (base)	Atm.	Ratio ^a 130/139 (%)	Rdt (%)
1	2,2	Ar	45:55	42
2 ^b	2,2	O ₂	47:53	41
3 ^b	2,2	O ₂ /Ar 1:1	35:65	50
4	3,3	air sec	30:70	65

^a Déterminé à partir des intégrations en RMN ¹H. ^b Présence d'un produit secondaire, l'oxazoline **140**.

Tableau 24

La formation de l'azadiène **139** a été observée même en absence d'oxygène dans l'atmosphère et malgré le dégazage du DMF par de l'argon (entrée 1). Une atmosphère d'oxygène a mené à un ratio de 47:53 entre les composés **130** et **139** (entrée 2). Cependant, il semblerait qu'une atmosphère composée d'un mélange d'oxygène et d'argon favorise la réaction de déshydrogénation (entrée 3). Le meilleur rendement en azadiène **139** a été obtenu en utilisant comme atmosphère l'air. Cet air a été préalablement déshydraté en le faisant passer dans une colonne contenant du chlorure de calcium (entrée 4).

Dans plusieurs réactions (entrées 2-3), un produit secondaire a été observé. Ce produit a pu être identifié après purification par chromatographie comme étant la 1,3-oxazoline **140** (figure 18). Ce produit est facilement caractérisable par spectroscopie. Ainsi, en RMN ¹H, les protons méthyléniques apparaissent sous la forme d'un singulet de déplacement chimique $\delta = 5,19$ ppm et en RMN ¹³C, le carbone de l'imine a un déplacement chimique $\delta = 166,9$ ppm.



140

Figure 18

Il est intéressant de noter que l'oxazoline **140** n'est pas un produit de l'azadiène **77**. En effet, le traitement de l'azadiène en milieu basique en présence d'oxygène ne conduit pas à la formation de l'oxazoline.

2.3.3 Synthèse de divers 2-azadiènes

Afin de pouvoir appliquer cette méthode à la synthèse de nouveaux 2-azadiènes, nous avons choisi de conserver les conditions expérimentales qui nous ont permis d'obtenir le meilleur rendement en azadiène dans le cas de l'imine **130**. Ainsi, nous avons traité les imines **130** à **137** à température ambiante par 3,3 équivalents d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre en utilisant l'air comme atmosphère (schéma 65).

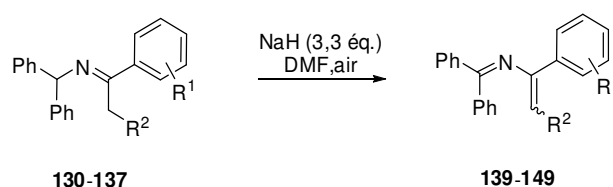


Schéma 65

Entrée	Composé	R ¹	R ²	Durée (h)	Azadiène	Rdt (%)
1	130	H	H	45	139	76
2 ^a	131	2-(MeO)	H	360	141	23
3	132	3-(MeO)	H	96	143	80
4	133	4-(MeO)	H	48	144	65
5	134	4-Cl	H	120	145	55
6	135	4-CN	H	96	146	8
7 ^b	136	H	Me	240	148	dégradation
8 ^c	137	H	Ph	24	149	-

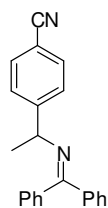
^a Présence de la 1,3-oxazoline **142** en fin de réaction. ^b Dégradation du milieu, présence de benzophénone. ^c Disparition des imines, les produits de réaction ne contiennent que des protons fortement déblindés.

Tableau 25

Le temps nécessaire à la consommation des imines de départ dépend de la nature des substituants du noyau aromatique et de ceux de la chaîne alkyle R².

Après 2 jours, les composés **130** et **133** ont complètement réagi et il a été possible d'isoler les azadiènes **139** et **144** avec de bons rendements (entrées 1, 4).

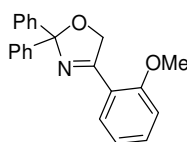
Les imines **132**, **134** et **135** ont nécessité des durées de réaction allant de 4 à 5 jours (entrées 3, 5, 6). Les 2-azadiènes **143** et **145** ont été isolés avec des rendements modestes à bons. La purification de l'azadiène **146** s'est avérée être difficile et ce composé a été obtenu avec un rendement faible de 8 %. Il est à noter que seulement dans le cas de cette imine, l'imine isomérisée **147** a été observée et isolée avec un rendement de 15 % (figure 19).



147

Figure 19

L'imine **131** comportant le groupement méthoxy en position ortho est toujours présente dans le milieu après 15 jours de réaction. La réaction a néanmoins été arrêtée et le 2-azadiène a été isolé avec un rendement de 23%. Il est à noter que dans cette réaction, la 1,3-oxazoline **142** a été également observée (figure 20).



142

Figure 20

Les imines **136** et **137** n'ont pas permis d'obtenir les azadiènes correspondants **148** et **149**. Le traitement de l'imine **136** par de l'hydruure de sodium a conduit à une dégradation du milieu réactionnel où l'on a pu observer la présence de benzophénone (entrée 7). Nous n'avons pas pu expliquer l'apparition de ce produit mais nous pouvons supposer qu'elle est due à l'hydrolyse de l'imine isomérisée ou de l'azadiène **148**. Aucun autre produit secondaire n'a pu être identifié pour vérifier l'une ou l'autre de ces hypothèses. L'imine **137** réagit complètement en 24 h, pour aboutir à la formation d'un ou plusieurs composés comportant des protons fortement déblindés. Par chromatographie sur gel de silice, différents produits, dont la benzophénone, ont pu être isolés. Le spectre de masse de l'un de ces produits comporte la masse désirée ($[M+H^+] = 360,2$ m/z). Cependant l'interprétation des spectres RMN 1H et ^{13}C n'a pas permis d'identifier avec certitude l'azadiène **149**. Le 2-azadiène **149** est pourtant cité à plusieurs reprises dans la littérature mais aucune description des données spectrales en RMN n'a pu être trouvée afin de pouvoir les comparer aux nôtres.

Les résultats du traitement des imines **127-129** et **138**, dérivées d'autres amines, par de l'hydrure de sodium dans le DMF en présence d'air sont reportés dans le tableau 26 (schéma 66).



Schéma 66

Entrée	Composé	Ar	R	Durée (h)	Azadiène	Rdt (%)
1	127	Ph	H	24	150	dégradation
2 ^a	128	4-pyridinyle	H	19	151	dégradation
3	129	4-cyanophényle	H	20	152	dégradation
4	138	Ph	CO ₂ Me	48	153	dégradation

Tableau 26

Dans le cas des imines **127-129**, les produits réagissent entièrement au bout de 24 h (entrées 1-3). Cependant les 2-azadiènes **150-152** correspondants n'ont jamais pu être observés dans le produit brut réactionnel. Cela est probablement dû à la différence de réactivité entre les imines issues de la diphenylméthanamine, où la fonction amine est portée par un carbone tertiaire, et celles issues d'analogues de benzylamine, où la fonction amine est portée par un carbone secondaire. Aucun produit secondaire n'a pu être observé en quantité suffisante pour être identifié. Le traitement de l'imine **138** par l'hydrure de sodium conduit également à une disparition complète de l'imine. Cependant l'azadiène **153** n'a pas pu être observé (entrée 4).

D'après ces résultats, l'utilisation de l'hydrure de sodium dans le DMF ne favorise pas la réaction de déshydrogénation 1,4 dans le cas des analogues de benzylamines et de cétimines issues d'amino esters mais conduit à des réactions secondaires dont les produits n'ont pas pu être identifiés. Ces réactions secondaires sont probablement dues à la réactivité plus importante de ces composés par rapport à celle des cétimines dérivées d'acétophénonnes étudiées précédemment.

Etant donné que la réaction désirée avait été observée dans le cas de l'imine **69** en utilisant du *tert*-butylate de potassium dans le THF, nous avons décidé d'employer

cette base dans le cas des imines **127-129**, **137** et **138** (schéma 67). En effet, le *tert*-butylate de potassium est une base plus faible que l'hydrure de sodium et nous pouvons espérer que des conditions plus douces puissent nous permettre d'obtenir les produits souhaités (dans le DMSO, pK_a (NaH) > 39⁸⁰ et pK_a (*t*-BuOK) = 29-30⁸¹). Comme nous l'avons constaté dans le chapitre précédent, il devra être nécessaire de réaliser ces expériences à basse température pour favoriser la réaction de déshydrogénation 1,4 par rapport à la réaction d'isomérisation 1,3. Les résultats de ces expériences sont rassemblés dans le tableau 27.

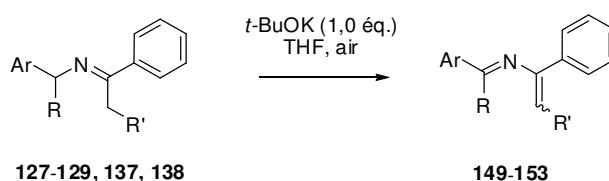


Schéma 67

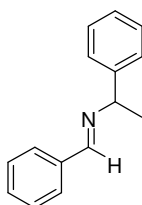
Entrée	Imine	Ar	R	R'	Durée (h)	Temp (°C)	Produit	Rdt (%)
1	137	Ph	Ph	Me	48	-40	149	0
2 ^a	127	Ph	H	H	22	-50	150	dégradation
3	128	4-pyridinyle	H	H	22	-50	151	dégradation
4	129	4-cyanophényle	H	H	17	-50	152	dégradation
5	138	Ph	CO ₂ Me	H	22	-20	153	23

^a Le produit majoritaire est l'imine transposée **154**.

Tableau 27

Le traitement de la cétimine **137** par 1,0 équivalent de *tert*-butylate de potassium à -40°C n'a permis d'obtenir ni la réaction de déshydrogénation, ni la réaction d'isomérisation. Nous avons cependant observé en RMN ¹H dans CDCl₃, une modification du ratio *E/Z* entre dans l'imine **137** entre les spectres du produit avant et après réaction (entrée 1). Dans le spectre avant réaction, le ratio (*E/Z*) est de 3/1 ; dans le spectre après réaction, le ratio (*E/Z*) est de 3/2.

Avec l'imine **127**, la réaction à -50°C a conduit à un mélange où le produit d'isomérisation 1,3, l'imine **154** (figure 21), est majoritaire (entrée 2).



154

Figure 21

L'imine **154** n'a pas été isolée mais l'identification a été faite grâce à la présence de signaux caractéristiques en RMN ^1H dans le CDCl_3 . Ainsi, le proton de la fonction imine sort sous la forme d'un singulet de déplacement chimique $\delta = 8,38$ ppm, les protons méthyliques apparaissent sous la forme d'un doublet de déplacement chimique $\delta = 1,60$ ppm ($J = 6,6$ Hz) et le proton benzylique se trouve sous la forme d'un quadruplet de déplacement chimique $\delta = 4,55$ ppm ($J = 6,6$ Hz).

Les expériences menées avec les imines **128** et **129** ont conduit à des mélanges de produits non identifiés (entrées 3-4). Contrairement au cas de l'imine **127**, les imines isomérisées n'y étaient pas présentes.

Le traitement de l'imine **138** à -20°C par 1,0 équivalent de *tert*-butylate de potassium dans le THF conduit à la formation du produit **153** (entrée 5). Cependant il est à noter que d'autres produits secondaires sont présents dans le milieu; l'azadiène **153** a été isolé avec un rendement de 23 %.

A la vue de ces séries d'expériences, nous avons pu montrer qu'il était possible d'accéder à la formation de 2-azadiènes par le traitement de cétimines comportant des groupements aromatiques en milieu basique sous une atmosphère d'air. Il est cependant important de noter que la présence de substituants sur le noyau aromatique peut fortement diminuer la vitesse de réaction. Il est envisageable de modifier le motif diphenylméthyle présent dans les imines **130-137**; un des deux groupements phényles peut ainsi être remplacé par un groupement méthoxycarbonyle. Cette modification a cependant dû nécessiter un nouveau choix de base.

Il est concevable d'imaginer que le développement des conditions opératoires de cette réaction puisse nous permettre d'accéder à un plus grand nombre de 2-azadiènes à partir de cétimines différentes de celles étudiées dans ce chapitre. La déshydrogénation

1,4 d'imines dérivées de la benzylamine ou de l'un de ses analogues semble apparemment plus difficilement réalisable par cette méthode.

2.3.4 Hypothèse mécanistique

Bien que n'ayant pas effectué d'étude mécanistique poussée, nous proposons un mécanisme plausible (schéma 68) qui permet d'expliquer la formation des 2-azadiènes et aussi celle des 1,3-oxazolines observées dans le cas des imines **130** et **131**.

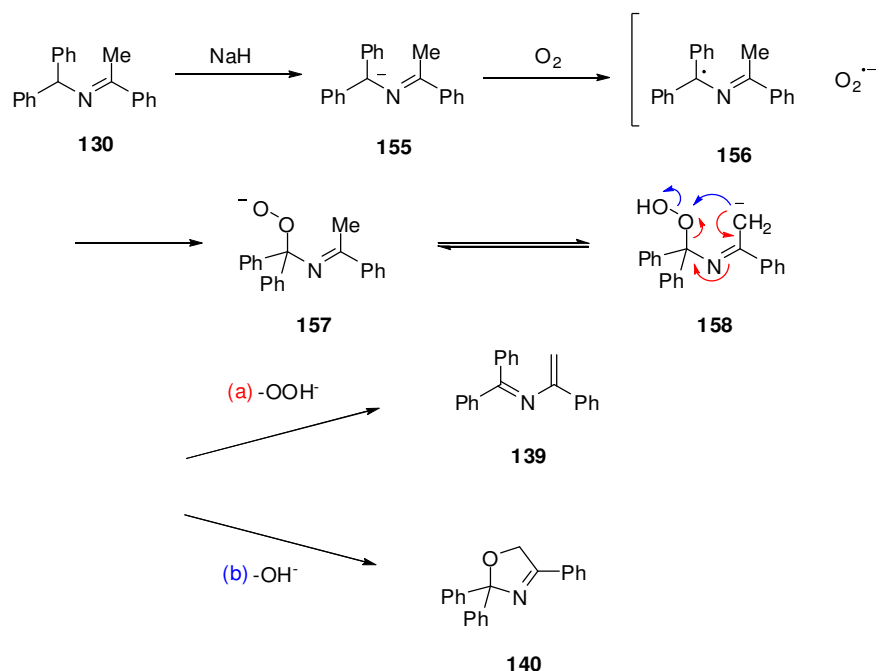


Schéma 68

L'anion azaallyle **155** généré par la réaction de l'hydruire de sodium avec l'imine **130** réagirait en présence d'oxygène pour réaliser un transfert électronique à un électron et conduire ainsi au radical **156** et à l'anion superoxyde. L'anion hydroperoxyde **157** serait alors formé, et serait en équilibre avec le carbanion **158**, fortement défavorisé. L'anion **158** pourrait mener à deux éliminations différentes : soit une élimination 1,4 d'hydroperoxyde conduisant à l'azadiène **139** par un mécanisme proche de celui décrit par De Kimpe pour les éliminations 1,4 d'halogénures⁶⁹ (flèches rouges), soit une élimination d'hydroxyde par une attaque intramoléculaire du carbanion (flèches bleues) permettant la formation de la 1,3-oxazoline **140**.

2.4 Perspectives : Synthèse d'hétérocycles à partir de 2-azadiènes non activés

Il est connu que les 2-azadiènes non activés peuvent réagir avec différents hétérodiénophiles dans des cycloadditions [4+2].^{72,82} Nous avons cherché à vérifier si nos différents 2-azadiènes pouvaient servir de substrats à ce type de réactions. Pour cela, l'imine **130** a été placée en présence de différents diénophiles au reflux du toluène (schéma 70).

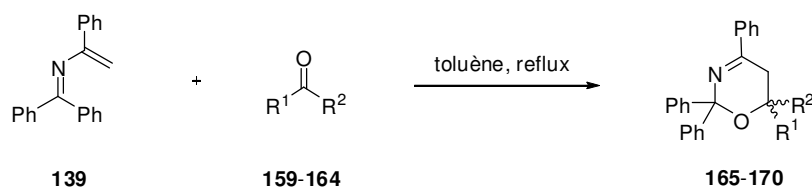


Schéma 69

Entrée	Composé	R ¹	R ²	Durée (h)	Produit	Rdt (%)
1 ^a	159	4-(MeO)-C ₆ H ₄	H	45	165	0
2 ^a	160	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	H	72	166	0
3 ^a	161	CO ₂ Me	H	40	167	0
4 ^b	162	CO ₂ Me	CH ₃	72	168	0
5	163	CO ₂ Me	CF ₃	40	169	n.d.
6	164	CO ₂ Et	CO ₂ Et	15	170	37

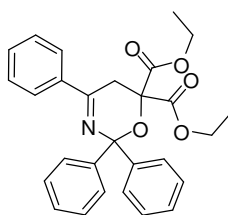
^a Présence de BF₃.Et₂O en quantité stœchiométrique. ^b Pas de réaction.

Tableau 28

Lors de la réaction avec des aldéhydes en présence de BF₃.Et₂O dans le toluène au reflux, l'azadiène **139** est complètement consommé, mais les produits de cycloaddition attendus ne sont pas observés (entrées 1-3). Dans le cas du *para*-anisaldéhyde (entrée 1), le produit brut réactionnel apparaît sous la forme d'un solide blanc que nous avons tenté de recristalliser dans l'éthanol. En spectrométrie de masse, le produit donne deux signaux correspondants aux masses : 402 m/z = [masse du produit+H⁺]-18 et 448 m/z = [masse du produit+H⁺] + 28. Malgré des spectres RMN ¹H et ¹³C propres, il n'a pas été possible d'identifier le ou les composés obtenus sous la forme de ce solide blanc. Les corrélations proton-carbone auraient tendance à confirmer la présence de produits d'addition sur l'aldéhyde mais aucun de ces composés ne possède

de carbone secondaire ce qui indique que le produit d'addition avec le 2-azadiène n'a pas été obtenu.

Dans le cas d'une cétone mono-activée, le pyruvate de méthyle, (entrée 4), aucune réaction n'est observée après 72 h et les produits de départ sont toujours présents dans le milieu réactionnel. Par contre, dans le cas de cétones diactivées, les 1,3-oxazines ont pu être observées (entrée 5-6). Seul le produit **170** (figure 22) correspondant à l'addition du carbonate de diéthyle a été isolé avec un rendement de 37 %.



170

Figure 22

Ce produit est facilement identifiable par RMN ^1H et ^{13}C . Ainsi, les deux protons du groupement méthylène de la 1,3-oxazine **170** apparaissent en RMN ^1H sous la forme d'un singulet de déplacement chimique $\delta = 3,09$ ppm ; le carbone du même groupement est observé en RMN ^{13}C sous la forme d'un singulet faiblement blindé à 30,0 ppm.

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé une nouvelle voie d'accès aux 2-azadiènes non activés par une réaction de déshydrogénation 1,4 d'imines en milieu basique, en présence d'oxygène.

Cette réaction a été mise en évidence lors de l'étude de l'isomérisation 1,3 d'une imine obtenue par condensation d'un α -céto amide et d'une amine primaire. Elle est favorisée à basse température, en utilisant une base dont l'acide conjugué ne peut pas jouer le rôle de donneur de proton et en travaillant dans une atmosphère contenant de l'oxygène.

Les meilleures conditions opératoires font appel à l'utilisation d'un excès d'hydruure de sodium dans le DMF sous une atmosphère d'air déshydraté. Dans ces conditions, différents 2-azadiènes ont été préparés en partant d'imines dérivées de la diphénylméthanamine et d'acétophénones substituées, avec des rendements faibles à bons. Ces résultats ont d'ailleurs abouti à la publication d'un article.⁸³

Dans les mêmes conditions, la déshydrogénation n'a pas été observée à partir d'imines dérivées de l'acétophénone et d'analogues de la benzylamine ou du phénylglycinate de méthyle. Cependant, en utilisant le *tert*-butylate de potassium, à -20°C, pendant 22 h, dans le THF, il a été possible d'obtenir l'azadiène correspondant à l'imine dérivée du phénylglycinate de méthyle avec un rendement de modeste.

Une hypothèse mécanistique, faisant intervenir un transfert monoélectronique entre l'anion issu de la déprotonation de l'imine et l'oxygène moléculaire à son état triplet, a été proposée. Ce mécanisme permet d'expliquer la formation des 2-azadiènes ainsi que celle des 1,3-oxazolines observées dans certains cas.

Enfin, nous avons pu démontrer que les 2-azadiènes non activés obtenus par cette méthode pouvaient jouer le rôle de précurseurs d'hétérocycles dans des réactions de cycloadditions avec des diénophiles diactivés.

**Chapitre 3. Addition conjuguée de la
4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des
alkylidènemalonates de dialkyle:**

« Vers la synthèse d'acides β -aminés »

Chapitre 3. Addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des alkylidènemalonates de dialkyle :

« Vers la synthèse d'acides β -aminés »

Les acides β -aminés sont des composés qui font partie de la structure de nombreuses substances bioactives. Ils peuvent servir notamment de précurseurs pour les β -lactames, la plus importante des classes d'antibiotiques. Le développement de méthodes de synthèse asymétrique de ces composés et de leurs analogues a fait l'objet de nombreuses études, souvent conduites dans le but d'accéder à des molécules plus complexes, possédant des activités biologiques et pharmacologiques. Dans la littérature, de nombreux procédés sont décrits, faisant intervenir des résolutions cinétiques, des auxiliaires chiraux, l'utilisation de métaux de transition, de biocatalyseurs, etc.⁸⁴ Pour notre part, nous avons étudié l'accès à cette famille de composés par la réaction d'addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac sur un alcène doublement activé, afin d'obtenir un adduit capable de conduire à l'acide β -aminé correspondant (schéma 70).

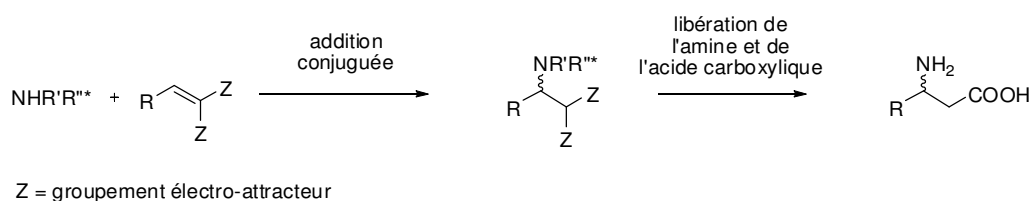


Schéma 70

Notre étude se consacrera à l'addition de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des alkylidènemalonates de dialkyle, dans le THF, en présence de *tert*-butylate de potassium.

3.1 Rappels bibliographiques : synthèse d'acides β -aminés par addition conjuguée

L'addition conjuguée d'amines sur des dérivés d'acides carboxyliques α,β -insaturés est une méthode d'accès efficace aux acides β -aminés. Cette stratégie s'avère particulièrement intéressante car, en plus de réaliser une réaction avec économie d'atomes, elle peut permettre d'obtenir des produits d'addition de manière énantio- ou diastéréosélective, avec de très bons rendements et de très bonnes sélectivités.

3.1.1 Addition conjuguée en présence d'un ligand chiral

3.1.1.1 Par catalyse acide

Sibi et ses collaborateurs ont développé une méthode catalytique de synthèse de précurseurs d'acides β -aminés par l'addition conjuguée de la *O*-benzylhydroxylamine⁸⁵ et de la *N*-benzylhydroxylamine⁸⁶ utilisant un acide de Lewis et un ligand chiral de type bis(oxazoline). Pour cela, ils ont choisi d'étudier comme substrats différents amides α,β -insaturés.

A partir de la *O*-benzylhydroxylamine, il est possible de préparer sélectivement l'un ou l'autre énantiomère en fonction de l'acide de Lewis choisi. Ainsi, en utilisant un équivalent d'acide de Lewis à -60°C pendant 21 h, l'isomère obtenu avec le bromure de magnésium est l'énantiomère *R* (e.e. = 96 %), alors qu'avec le triflate d'ytterbium, il s'agit de l'énantiomère *S* (e.e. = 59 %).

A partir de la *N*-benzylhydroxylamine, il est possible d'obtenir directement des isoxazolidinones en une étape (schéma 71).

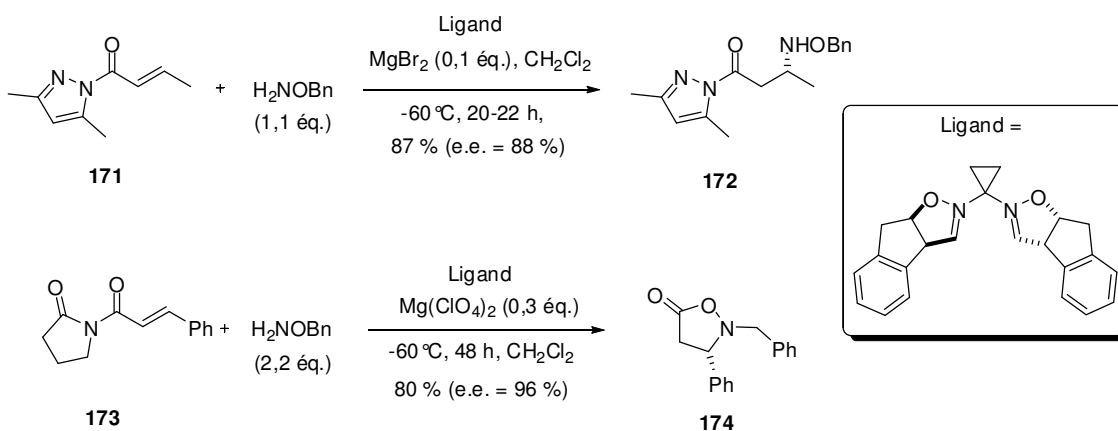


Schéma 71

Le groupe de Jørgensen a développé, quant à lui, une méthode utilisant une bis(oxazoline) en présence de nickel. Il arrive ainsi à additionner différentes amines secondaires sur l'oxazolidinone **175** avec de très bonnes sélectivités (schéma 72).⁸⁷

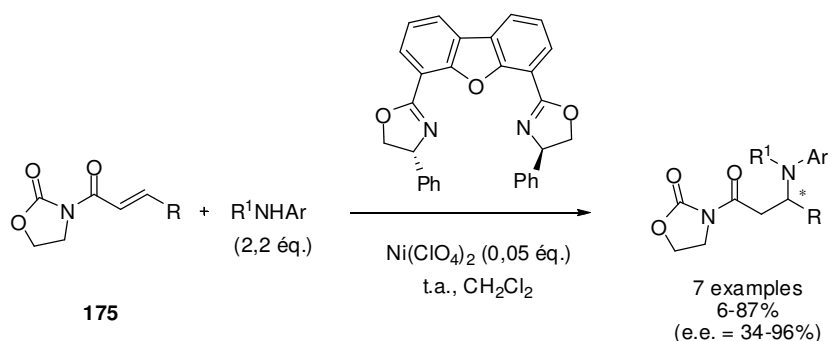


Schéma 72

Il est à noter que d'autres groupes ont utilisé des catalyses acides utilisant notamment des complexes de type BINAP-palladium⁸⁸ ou iodo(binaphtolate)-samarium⁸⁹ conduisant également à de très bons excès.

Des catalyseurs de type salen ont permis d'obtenir avec une excellente énantiosélectivité le produit d'addition entre un imide α,β-insaturé et l'acide hydrazoïque. Jacobsen a ainsi obtenu l'azide **177** avec un excès énantiomérique de 94 % à partir du *N*-éthylmaléimide **176** (schéma 73).⁹⁰

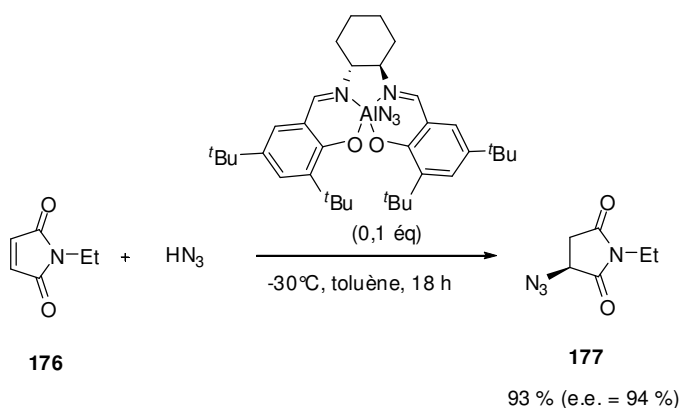


Schéma 73

3.1.1.2 En milieu basique

L'utilisation d'un ligand chiral lors d'une addition conjuguée peut permettre de contrôler la stéréochimie de la réaction. Ainsi, l'addition de composés lithiés nucléophiles tels que des sels de lithium d'arylméthyl(triméthylsilyl)amines sur des esters α,β -insaturés conduisent en présence d'un léger excès du diéther chiral **178** à des énolates chiraux dont la protonation conduit à des β -alkylamino alcanoates.⁹¹ Cette méthode a notamment été employée dans une synthèse de la (-)-aspidospermidine. L'alkylation de ces énolates par un halogénure d'alkyle se fait également avec une excellente diastéréosélectivité (schéma 74).⁹²

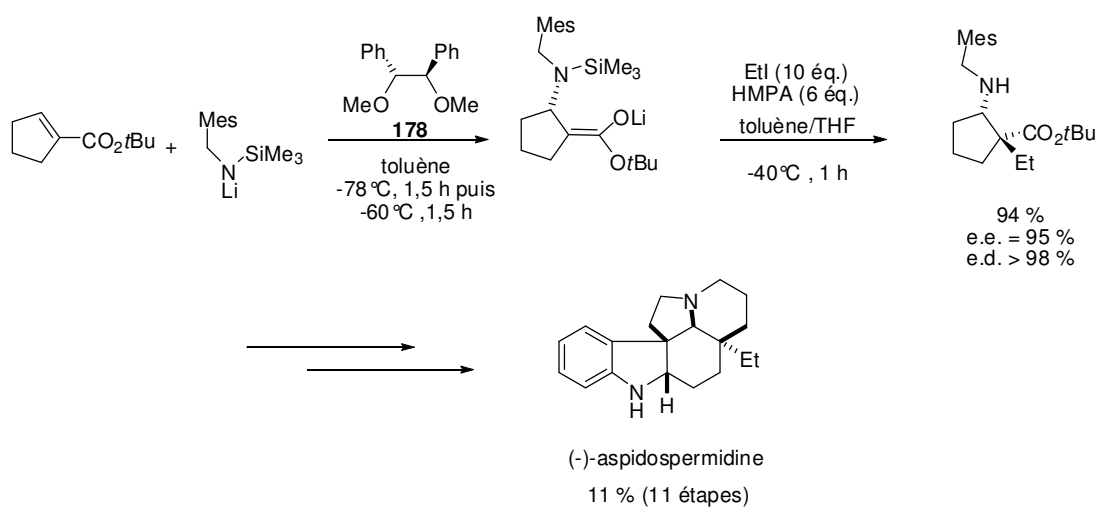


Schéma 74

3.1.2 **Addition conjuguée sur des dérivés d'acides carboxyliques α,β -insaturés chiraux**

Les additions conjuguées d'amines sur des esters α,β -insaturés sont relativement peu présentes dans la littérature.

Des exemples dans la littérature d'esters α,β -insaturés⁹³ dérivés d'aldéhydes chiraux ou d'amides α,β -insaturés formés à partir d'auxiliaires chiraux⁹⁴ ont permis d'obtenir des réactions d'additions conjuguées avec de très bons excès diastéromériques (e.d. allant de 80 à 99 %).

L'addition conjuguée de la *O*-benzylhydroxylamine sur des pyrrolidinones α,β -insaturées pour former des β -amino lactames a permis de mettre en évidence que la réaction nécessitait la présence d'une fonction ester sur l'amide conjugué pour activer la double liaison (schéma 75).⁹⁵

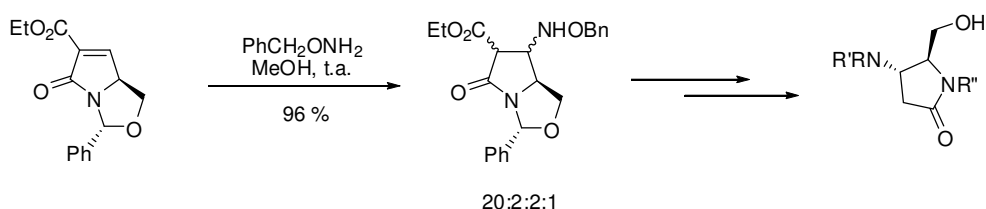


Schéma 75

Des réactions de Michael permettant d'accéder à des précurseurs d'isoxozalidinones à partir de dérivés d'esters α,β -insaturés ont montré que la présence d'une fonction azotée située en position γ pouvait influencer la diastéréosélectivité de la réaction selon que cette fonction soit mono- ou diprotégée (schéma 76).⁹⁶ Le fait que la double liaison ait une configuration *E* ou *Z* peut également jouer sur le ratio entre les deux diastéréoisomères.

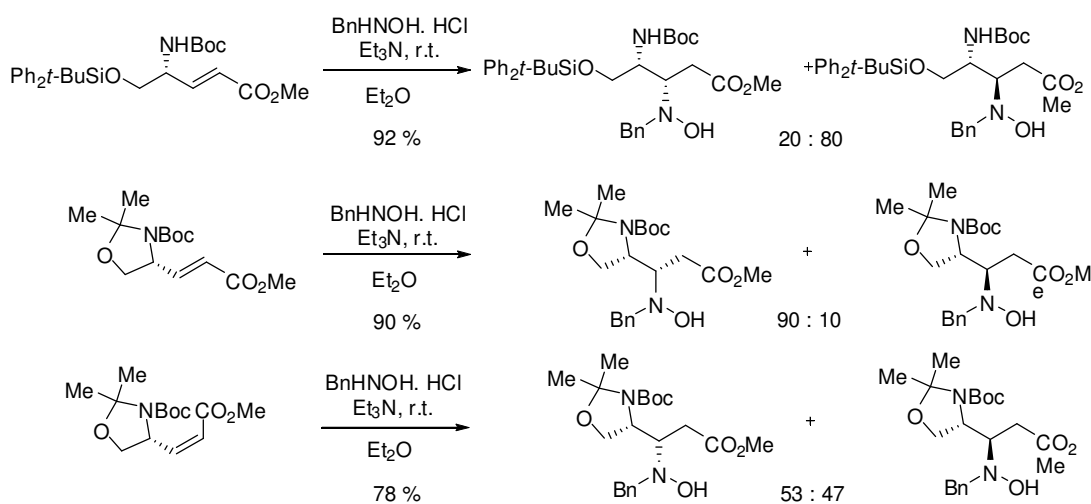


Schéma 76

3.1.3 Addition conjuguée d'un lactame chiral sur des acides carboxyliques α,β -insaturés

La réaction d'addition de l'anion dérivé du lactame **179** sur des benzyldénemalonates a été réalisée (schéma 77).⁹⁷

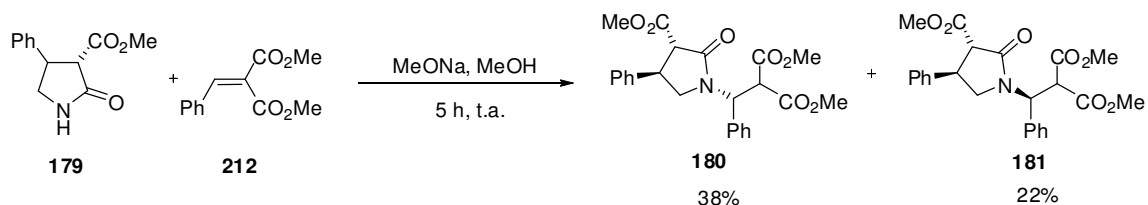


Schéma 77

Ces réactions d'additions conjuguées permettent d'obtenir un mélange de diastéréoisomères avec des rendements corrects à très bons, mais les excès diastéréoisomériques restent faibles, quels que soient les substituants placés sur les benzalmalonates (l'e.d. maximal est de 44 %).

3.1.4 Addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac

De nombreuses équipes ont utilisé des équivalents synthétiques chiraux de l'ammoniac pour introduire diastéréosélectivement un groupement amino sur un ester α,β -insaturé. Ainsi, Davies a utilisé l'amidure lithié dérivé de la *N*-benzyl-*N*- α -méthylbenzylamine comme nucléophile dans l'addition conjuguée sur le crotonate de benzyle. L'adduit obtenu a été converti en acide β -aminé correspondant avec un très bon rendement et un excellent e.e. (schéma 78).⁹⁸

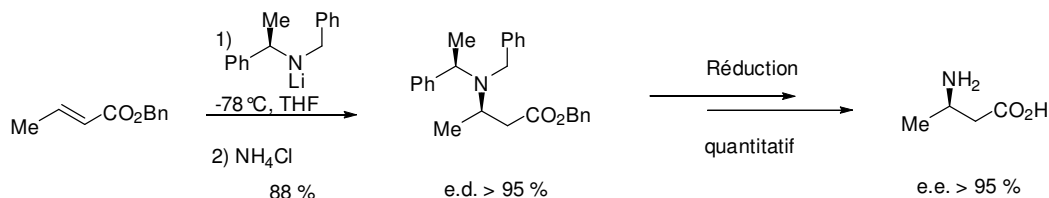


Schéma 78

Cette méthode a pu être étendue à d'autres dérivés d' α -méthylbenzylamines. Des réactions d'addition conjuguée hautement diastéréosélectives ont été réalisées par cette équipe sur de nombreux esters et amides α,β -insaturés.

A la vue de toutes ces méthodes d'accès à des précurseurs d'acides β -aminés, nous avons choisi de nous intéresser à l'addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac sur des alcènes mono- ou diactivés. En effet, le laboratoire avait déjà développé une méthode d'addition conjuguée très diastéréosélective de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des nitroalcènes.

3.2 **Savoir-faire du laboratoire : addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des nitroalcènes**

Dans le cadre de la synthèse de différents diastéréoisomères de la déthiobiotine, notre laboratoire a développé une méthode stéréosélective d'accès au motif 1,2-diamino non symétrique, par addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des nitroalcènes.⁹⁹ Cette méthodologie présentait comme avantage d'utiliser un nitroalcène comme substrat de départ. En effet, le groupement nitro est un groupement fonctionnel facilement modifiable en d'autres fonctions chimiques. Ainsi le laboratoire a appliqué cette méthodologie à la synthèse asymétrique d'autres composés, comme des α -amino cétones et des acides α -aminés.¹⁰⁰

Le choix d'un carbamate cyclique comme équivalent synthétique chiral de l'ammoniac a été fait après une étude de l'addition conjuguée de différents nucléophiles azotés sur des nitroalcènes. Les carbamates semblaient être les composés les plus intéressants et permettaient d'obtenir les β -amino nitroalcènes les plus stables. De plus, utiliser un carbamate cyclique permet d'éviter la formation de rotamères et d'avoir une structure plus contrainte qui facilite son addition sur la double liaison.¹⁰¹ Il est à noter que la 4-phényloxazolidin-2-one est un produit facilement synthétisable et que son clivage en milieu réducteur avait été décrit par Evans¹⁰² et Ojima.¹⁰³

L'addition conjuguée de l'anion formé à partir de l'oxazolidinone **56** par traitement avec du *tert*-butylate de potassium, en présence d'éther couronne 18-C-6, sur différents nitroalcènes a été réalisée. Elle conduit aux dérivés nitrés correspondants,

qui sont des précurseurs de diamines vicinales, avec une excellente diastéréosélectivité (schéma 79).

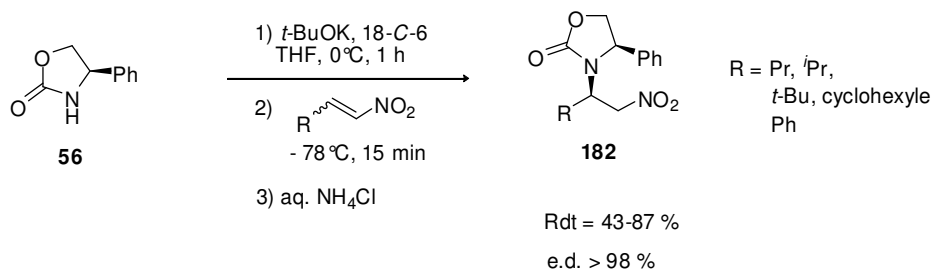


Schéma 79

La diamine vicinale est obtenue à partir du dérivé nitré **182** correspondant par réduction de la fonction nitro en amine (méthode décrite par Ram et Ehrenkauf¹⁰⁴) et clivage de l'oxazolidinone par du lithium dans de l'ammoniac liquide (schéma 80).

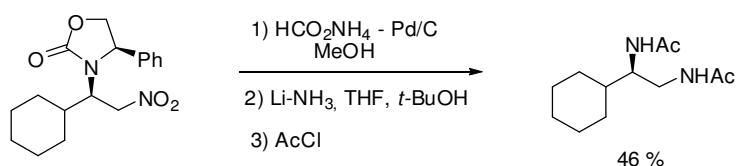


Schéma 80

Il est possible d'obtenir, à partir de ces oxazolidinones *N*-nitroalkylées, des amines et des acides α -aminés par réduction ou oxydation de la fonction nitro (schéma 81).

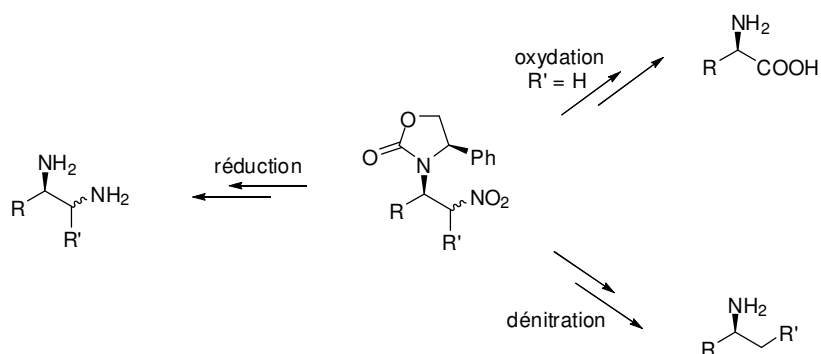


Schéma 81

En s'inspirant de ces travaux, il était envisageable de réaliser des additions conjuguées de la 4-phényloxazolidinone sur des alcènes mono- ou diactivés, dans le but d'obtenir des composés azotés énantio-enrichis précurseurs d'acides β -aminés. Tout d'abord, il

a été nécessaire de déterminer quel type d'alcène activé était le plus propice à une réaction d'addition diastéréosélective, puis nous avons mis au point les conditions opératoires.

3.3 Addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des alcènes activés

Le but de notre démarche était de réaliser l'addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac sur des alcènes activés pour accéder à des composés aminés énantiopurs fonctionnalisés comme des acides β -aminés ou des β -amino cétones.

3.3.1 Choix des substrats

Les substrats de départ devaient avoir au moins un groupement électroattracteur capable d'activer la double liaison C=C permettant soit d'atteindre directement le type de composé souhaité comme une fonction cétone ou une fonction ester, soit d'obtenir des composés portant des groupements de types sulfinyles ou sulfonyles capables de conduire aux composés désirés de façon indirecte.

Différentes oléfines (figure 23) mono **183-186** ou diactivées **187-188**, commerciales ou facilement accessibles, comportant au moins une fonction carbonyle, ester ou sulfonyle ont été retenues comme électrophiles potentiels pour des réactions d'addition. Seuls les alcènes **185 et 188** ont été synthétisés ; les autres alcènes sont disponibles commercialement.

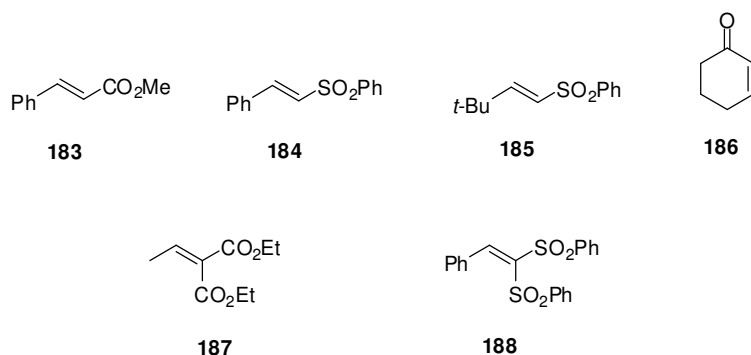


Figure 23

La sulfone α,β -insaturée **185** est obtenue à partir du pivalaldéhyde **189** et de la phényltriméthylsilylméthylsulfone **190** dans le THF en présence de *tert*-butylate de potassium (schéma 82).¹⁰⁵

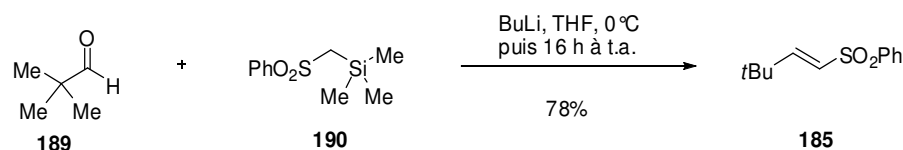


Schéma 82

La sulfone α,β -insaturée **188** est obtenue par condensation du benzaldéhyde et du bis(phénylsulfonyl)méthane **191** en présence d'acétate de pipéridinium dans le toluène au reflux (schéma 83).¹⁰⁶

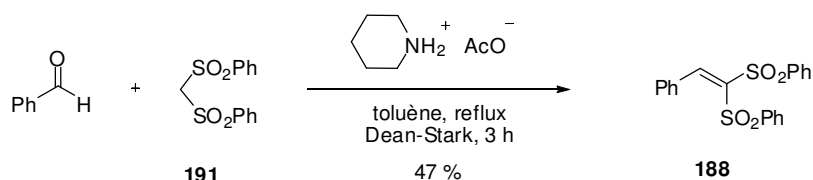


Schéma 83

3.3.2 Additions conjuguées de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone sur des oléfines activées

La 4-(*R*)-phényloxazolidinone **56** a été additionnée à différentes oléfines en utilisant comme base du *tert*-butylate de potassium dans le THF à -78 °C (schéma 84). Dans un premier temps, le sel de potassium de l'oxazolidinone est généré à 0 °C puis le milieu est refroidi à -78 °C avant l'introduction de l'oléfine. Dans certaines expériences, une quantité catalytique ou stœchiométrique d'éther couronne 18-C-6 a été ajoutée dans le milieu.

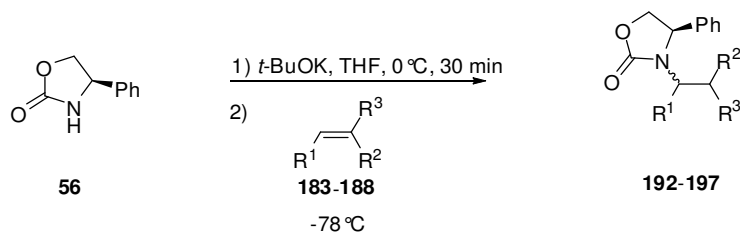
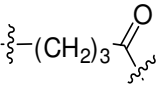


Schéma 84

Les résultats de ces différentes tentatives d'additions sont rassemblés dans le tableau 29.

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Durée (h)	Composé	Rdt (%)	e.d. (%)
1 ^a	Ph	H	CO ₂ Me	0,5	192	0	-
2	Ph	H	SO ₂ Ph	1	193	0	-
3	<i>t</i> -Bu	H	SO ₂ Ph	1	194	0	-
4			H	0,5	195	0	-
5 ^b	Me	CO ₂ Et	CO ₂ Et	1,5	196	74	50
6 ^c	Me	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	0,5	197	72	68

^aPrésence d'éter couronne (1,0 éq.). ^bPrésence d'éter couronne (0,2 éq.). ^cPrésence d'éter couronne (0,1 éq.).

Tableau 29

Les expériences ont montré que les réactions d'addition désirées ne pouvaient être obtenues à partir des différentes oléfines monoactivées.

Dans le cas du cinnamate de méthyle **183** (entrée 1), après 30 minutes de réaction à -78°C, le milieu est laissé revenir à température ambiante et laissé sous agitation pendant 2 jours. Aucune évolution n'a été remarquée. Le fait de laisser l'agitation à température ambiante pendant plusieurs heures n'a pas permis non plus d'observer le produit de réaction **193** et **194** dans le cas des sulfones α,β -insaturées (entrées 2-3).

La réaction entre la 2-cyclohexénone et le sel de potassium de l'oxazolidine n'a pas conduit à la réaction d'addition souhaitée (entrée 4).

Nous pouvons déduire de ces expériences que la double liaison C=C n'est pas suffisamment électrophile dans ces conditions pour réaliser l'addition conjuguée. Cependant, il est important de souligner qu'un exemple d'addition conjuguée de cette même oxazolidinone sur un 2-énoylthiazole a été publié récemment.¹⁰⁷

En revanche, le fait d'ajouter un deuxième groupement électroattracteur sur l'oléfine permet de réaliser cette addition. Ainsi la réaction avec l'éthylidènemalonate de diéthyle **187** a conduit rapidement au produit d'addition **196** avec un bon rendement (Rdt = 74 %) et un excès diastéréosiomérique correct (e.d. = 50 %) (entrée 5). Il en est de même pour la réaction avec la disulfone **188** (Rdt = 72 %, e.d. = 68 %) (entrée 6).

Le rôle de l'éther couronne n'est pas entièrement défini. Tout d'abord, il agit sans aucun doute comme un activateur en chélatant le contre-ion métallique et permettant ainsi d'augmenter la nucléophilie de l'anion généré. On remarquera que la quantité d'éther couronne utilisée lors de la réaction avec le cinnamate de méthyle n'a pas permis d'activer suffisamment le nucléophile pour permettre l'addition du sel d'oxazolidinone. Ensuite, il peut également jouer sur la diastéréosélectivité de la réaction en encombrant le nucléophile, entraînant ainsi une approche privilégiée de celui-ci sur l'une des faces de l'oléfine. Ce dernier point avait déjà été évoqué dans la thèse de Denis Lucet¹⁰¹ mais aucune étude mécanistique approfondie n'a pu permettre de vérifier cette hypothèse.

D'après cette étude préliminaire, il semble envisageable de pouvoir choisir comme substrat électrophile une oléfine diactivée par des groupements esters ou sulfonyles. Le *tert*-butylate de potassium est suffisamment basique pour former le sel d'oxazolidinone qui jouera le rôle de nucléophile. La nucléophilie de ce sel pourra d'ailleurs être augmentée par l'utilisation d'un éther couronne permettant de chélater le potassium. A la vue des premiers excès diastéréoisomériques obtenues à partir de malonates et de disulfones (respectivement 50 % et 68 %), nous pouvons espérer développer une réaction d'addition hautement diastéréosélective sur ce type d'oléfine diactivée.

3.3.3 Perspectives

Ces expériences ont montré qu'il était nécessaire d'activer fortement la double liaison C=C pour permettre l'addition de l'anion dérivé de l'oxazolidinone. Ces résultats sont encourageants et ouvrent de nombreuses possibilités.

Pour le moment, nous nous sommes intéressés uniquement à l'addition conjuguée sur des alkylidènemalonates, dans le but d'obtenir des acides β -aminés (schéma 85).

A partir de l'adduit de cette réaction, il serait possible d'accéder en quelques étapes à l'acide β -aminé. Ainsi, le malonate peut être converti en mono-acide soit en saponifiant une fonction ester, en décarboxylant puis en réalisant une nouvelle saponification,¹⁰⁸ soit de manière plus directe, en une étape, en traitant l'oxazolidinone *N*-alkylée en milieu acide.¹⁰⁹ L'oxazolidinone serait enfin clivée dans les conditions décrites par Evans et Ojima pour conduire à l'acide β -aminé.

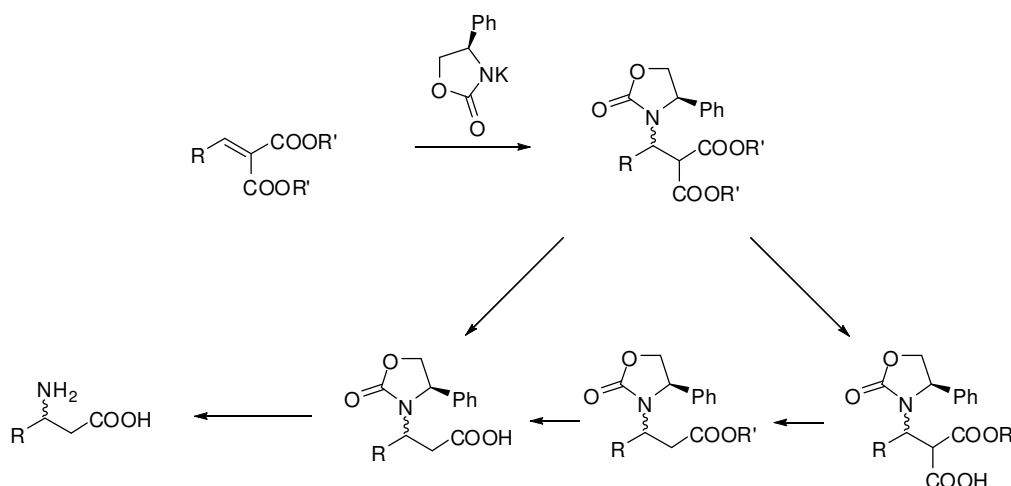


Schéma 85

3.4 Addition conjuguée sur des alkylidènemalonates de dialkyle: obtention de précurseurs d'acides β -aminés

Dans le but de développer une réaction hautement diastéréosélective, nous avons choisi d'étudier une série d'alkylidènemalonates issus de la condensation d'aldéhydes et de malonates de dialkyle. Les différentes expériences d'addition conjuguée nous permettront d'évaluer l'influence de la chaîne alkyle ou aromatique portée par l'aldéhyde de départ et celle des chaînes alkyles du malonate sur la diastéréosélectivité de la réaction.

3.4.1 Synthèse de différents alkylidènemalonates de dialkyle

Différents alkylidènemalonates ont été préparés à partir des aldéhydes **198-203** et des malonates **204-206** (figure 24).

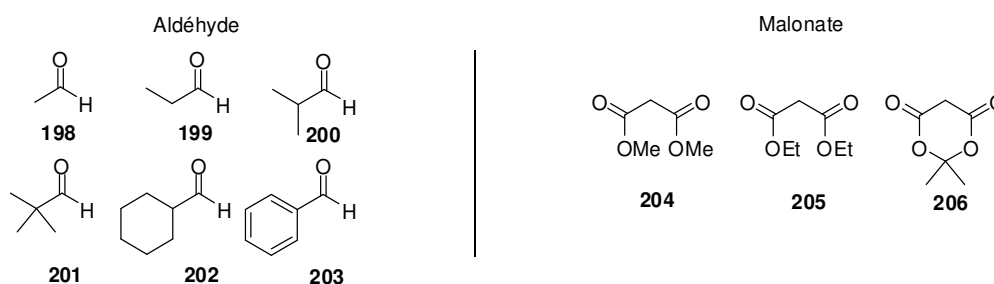


Figure 24

Parmi les différents alkylidènemalonates de dialkyle que nous avons choisi d'étudier, certains étaient commerciaux, comme l'éthylidènemalonate de diméthyle **207**, l'éthylidènemalonate de diéthyle **196** et le benzylidènemalonate de diéthyle **214**. Ce dernier a également été synthétisé par la méthode décrite ci-dessous.

Pour les composés préparés à partir des malonates de diméthyle **204** et de diéthyle **205**, la condensation de l'aldéhyde avec le malonate s'est faite en utilisant du tétrachlorure de titane dans le THF à température ambiante (schéma 86).¹¹⁰

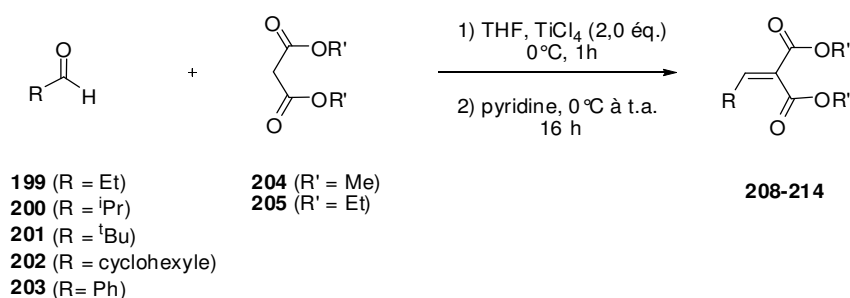


Schéma 86

Les résultats obtenus par cette méthode sont résumés dans le tableau 30.

Aldéhyde	Malonate	Alkylidènemalonate	Rdt (%)
199	204	208	18
200	204	209	24
201	204	210	77
202	204	211	40
203	204	212	95
200	205	213	30
203	205	214	45

Tableau 30

La préparation d'alkylidènemalonates à partir du malonate **206** (également appelé acide de Meldrum) a nécessité de synthétiser tout d'abord l'adduit **216**, formé à partir de **206** et du diméthylacétal dérivé du DMF **215**. Les alkylidènemalonates sont alors obtenus par addition d'un réactif de Grignard sur l'adduit **216** (schéma 87).¹¹¹

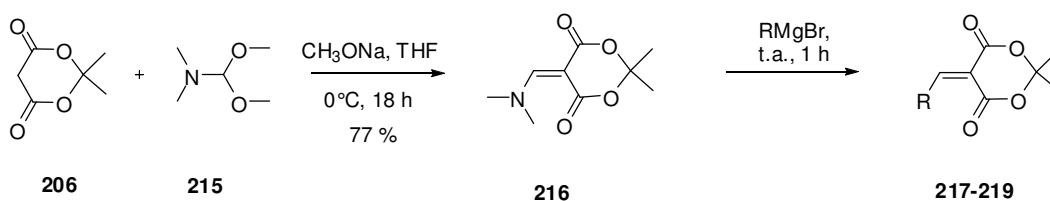


Schéma 87

Les rendements des synthèses des alkylidènemalonates de dialkyle **217-219** sont reportés dans le tableau 31.

Alkylidènemalonate	RMgBr	Rdt (%)
217	MeMgBr	quantitatif ^a
218	EtMgBr	quantitatif ^a
219	PhMgBr	91

^a Pas de purification supplémentaire.

Tableau 31

3.4.2 Addition conjuguée de la 4-(*R*)-phényloxazolidinone

Le protocole expérimental que nous avons choisi pour réaliser cette réaction s'inspire des conditions opératoires développées pour l'addition conjuguée de cette même oxazolidinone sur des nitroalcènes. Ainsi, le sel de potassium de l'oxazolidinone est généré dans le THF à 0°C par addition de *tert*-butylate de potassium sur l'oxazolidinone **56** en présence ou non de l'éther couronne 18-C-6. Dès que ce sel est généré, le milieu est placé à -78°C, et une solution de l'alkylidènemalonate de dialkyle dans le THF est additionnée goutte à goutte (schéma 88).

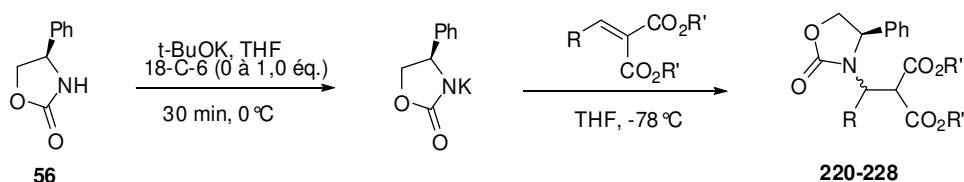


Schéma 88

Entrée	Alcène	R	R'	Produit	18-C-6 Eq.	Conditions expérimentales	Ratio ^a diastéréo isomères	Rdt (%)
1	207	Me	Me	220	1	-78°C, 3 h	57/43	72
2	196	Me	Et	221	0	-78°C, 2 h	73/37	50
3	196	Me	Et	221	1	-78°C, 1,5 h	64/36	quant.
4	209	<i>i</i> -Pr	Me	222	0	-78°C, 1 h puis -20°C, 0,5 h	95/5	60
5	213	<i>i</i> -Pr	Et	223	1	78°C, 1 h puis -20°C, 1 h	97/3	54
6	210	<i>t</i> -Bu	Me	224	1	78°C, 1 h puis -20°C, 1 h	n.d.	faible conv.
7	211	cyclo- hexyle	Me	225	0	-78°C, 1,5 h	97/3	23
8	211	cyclo- hexyle	Me	225	1	-78°C, 1 h puis 20°C, 1 h	73/27	77
9	212	Ph	Me	226	0,2	-78°C, 4 h -78°C, 2 h,	99/1	30
10	212	Ph	Me	226	1	puis -20°C, 1 h	95/5	70
11	214	Ph	Et	227	0,2	-78°C, 4 h	95/5	10
12	214	Ph	Et	227	1	-78°C, 6 h	92/8	46
13	219	Ph	CMe ₂	228	0,2	-78°C, 4 h	-	0

^a Déterminé en RMN ¹H.

Tableau 32

La diastéréosélectivité observée lors de l'addition conjuguée sur des alkylidènemalonates est souvent élevée, avec plusieurs expériences menant à des excès diastéréoisomériques supérieurs à 90 %. Cependant, il semble nécessaire que la chaîne alkyle portée par l'aldéhyde de départ soit relativement encombrante pour obtenir une très bonne sélectivité. Ainsi, avec un groupement méthyle ou éthyle (entrées 1 et 3), les e.d. sont relativement faibles.

Dès que la gêne stérique de la chaîne alkyle augmente, on constate clairement que l'addition va se faire de façon privilégiée sur l'une des faces de l'oléfine (entrées 5, 8, 10, 12). Il faut cependant que la gêne ne soit pas trop importante, car avec un groupement fortement encombré, comme un groupement *tert*-butyle, la réaction d'addition ne se fait plus ou alors très peu (entrée 6). D'autres résultats confirment cette observation : les rendements obtenus à partir d'alcènes comportant un groupement cyclohexyle ou phényle sont faibles lorsque la réaction est maintenue à

-78°C (entrées 7, 9, 11) et ont nécessité soit un temps de réaction plus long (entrée 12) soit une montée en température en cours de réaction (entrée 8).

L'éther couronne semble bien jouer un rôle d'activateur. Ainsi, les réactions où une quantité plus importante de cet éther a été utilisée, permettent d'obtenir de meilleures conversions dans un laps de temps plus court (entrées 2-3 et 11-12). D'après ces mêmes expériences, la présence de cet éther semble générer une légère perte de diastéréosélectivité. Une tendance similaire est observée dans les cas des entrées 7-8 et 9-10, mais ces réactions ont nécessité de laisser le milieu remonter en température pour augmenter le rendement. On peut conclure, étant donné la faible perte de l'e.d. en présence d'un équivalent d'éther couronne, que celui-ci ne doit pas jouer de rôle important dans la sélectivité faciale lors de l'addition.

La taille des chaînes alkyles du malonate ont une légère influence sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 1,3). Cependant, cette influence est négligeable par rapport à celle de la chaîne alkyle de l'aldéhyde (entrées 9, 11 et 10, 12).

La 4-phényloxazolidinone ne s'additionnant pas sur l'alkylidènemalonate **219**, dérivé de l'acide de Meldrum (entrée 13), nous n'avons pas réalisé cette réaction sur les oléfines **217** et **218**. Il est envisagé de réaliser ces expériences ultérieurement pour évaluer l'influence de l'acide de Meldrum dans le cas où la chaîne alkyle de l'aldéhyde n'est pas suffisamment discriminante pour obtenir une bonne sélectivité (R = Me ou Et).

Il est à noter que seul le produit d'addition de l'alkylidènemalonate **212** issu de la condensation du benzaldéhyde et du malonate de méthyle est un produit cristallin. Les autres réactions d'addition ont conduit à des mélanges de diastéréoisomères non séparables par chromatographie sur gel de silice et qui se présentent sous forme d'huile.

Le diastéréoisomère majoritaire de l'adduit **226** obtenu à partir de la (*R*)-4-phényloxazolidinone et de l'oléfine **212** a été isolé par cristallisation. L'analyse par diffraction des rayons X (figure 25) d'un cristal par Pierre Thuéry (IRAMIS,

DSM, CEA- Saclay) nous a permis d'identifier que la configuration du nouveau centre stéréogène créé était *S*.

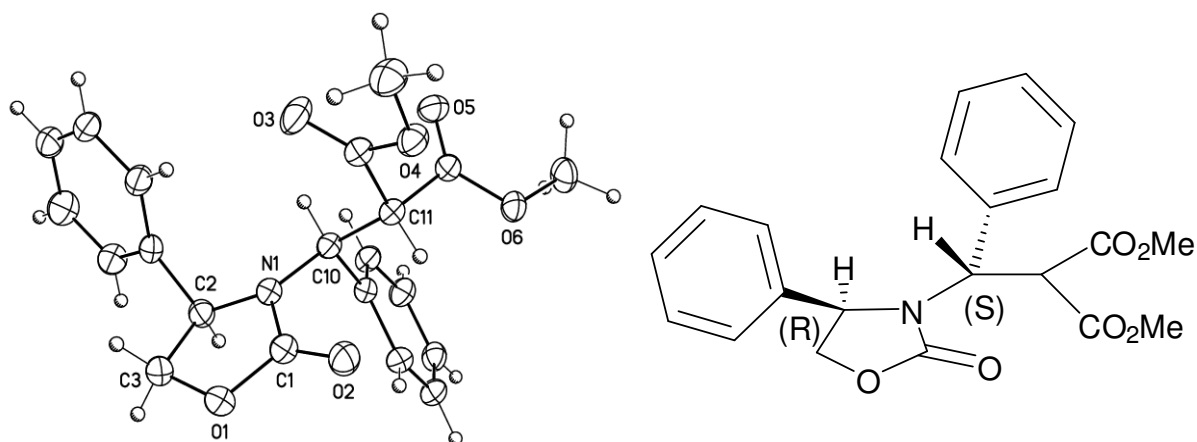


Figure 25

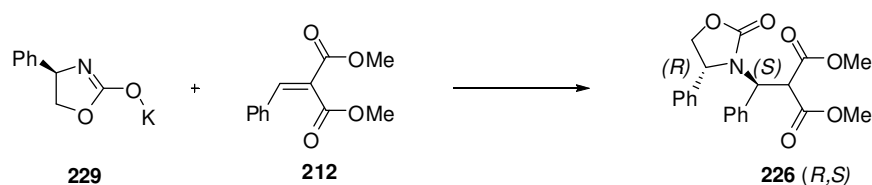
3.4.3 Discussion

Une hypothèse peut être proposée pour expliquer la sélectivité observée lors de l'addition de la (*R*)-4-phényloxazolidinone sur les alkylidènemalonates de dialkyle.

Tout d'abord, nous avons constaté que dans le cas d'oléfines possédant une chaîne latérale volumineuse (**209-214**), les e.d. obtenus étaient bons à excellents. L'encombrement stérique de cette chaîne influe donc sur la diastéréosélectivité de cette réaction. Lors de l'approche du sel de potassium, les deux espèces vont se positionner de telle sorte qu'il y ait le moins d'interactions possibles entre le groupement phényle du sel d'oxazolidinone et la chaîne latérale de l'oléfine.

Il est fort probable que, dans l'anion de l'oxazolidinone **229**, la charge négative soit délocalisée sur l'oxygène de la fonction carbonyle du carbamate. Lors de l'addition conjuguée, cela conduirait donc à un état de transition à 8 atomes.¹¹²

On sait qu'il est difficile d'appréhender les conformations d'un cycle de ce type. Néanmoins, nous proposons dans la figure 26 un état de transition envisageable qui conduirait à l'adduit de configuration *S* au niveau du nouveau centre stéréogène créé.



attaque face *Re*

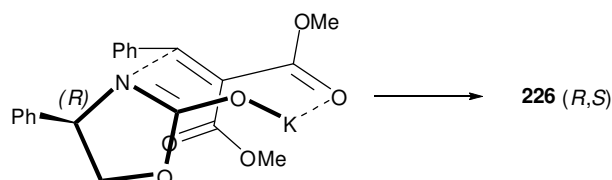


Figure 26

Dans cet état de transition, le potassium est chélaté au groupement carbonyle de l'alcène situé en position *trans* par rapport au groupement phényle. Ce groupement phényle est placé en position « pseudo-équatoriale », ce qui est favorable.

Selon cette approche, l'oxazolidinone attaque la face *Re* de l'alcène ce qui conduit donc à l'adduit **226** où le nouveau centre créé est de configuration *S*.

Lorsque l'alkylidènemalonate comporte un groupement moins encombrant, la diastéréosélectivité observée est bien moindre. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la tendance d'un tel groupement à se placer en position « pseudo-équatoriale » est moins marquée.

En ce qui concerne le rôle de l'éther couronne, il semblerait que celui-ci ne joue qu'un rôle d'activateur du nucléophile et n'influerait pas sur la sélectivité de la réaction. Cependant, le cation métallique intervenant dans l'état de transition, sa chélation par l'éther couronne pourrait effectivement nuire à la diastéréosélectivité de l'addition. Des essais devront être réalisés pour vérifier le bien-fondé de cette réflexion.

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthodologie de synthèse asymétrique de composés azotés par l'addition conjuguée d'un équivalent synthétique chiral de l'ammoniac sur un alcène mono- ou diactivé.

A partir du savoir-faire développé au laboratoire, nous avons choisi d'utiliser la 4-(*R*)-phényloxazolidinone comme équivalent de l'ammoniac, cette oxazolidinone étant facile d'accès et ayant conduit à des réactions d'addition hautement diastéréosélectives sur des nitroalcènes.

Une série d'additions de cette oxazolidinone sur différentes oléfines ont été réalisées afin de déterminer quelles fonctions chimiques pourraient activer suffisamment l'électrophilie de la double liaison C=C. Il en est ressorti que seuls les alcènes diactivés par des groupements esters ou sulfonyles ont conduit à la réaction d'addition.

Parmi les possibilités qui s'offraient à nous, nous avons choisi d'étudier les alkylidènemalonates de dialkyle comme substrats de réaction, dans le but d'obtenir des précurseurs d'acides β -aminés énantio-purs. En effet, il est envisageable d'accéder à ces acides à partir des oxazolidinones *N*-alkylées obtenues après addition : de nombreux exemples d'obtention d'acides carboxyliques à partir de malonates de dialkyle sont décrits dans la littérature et le clivage de l'oxazolidinone en amine est connu.

Sur les alkylidènemalonates préparés à partir d'aldéhydes et de malonates de dialkyle commerciaux, la réaction de l'addition de l'anion de la 4-phényloxazolidinone à -78°C , dans le THF conduit aux adduits correspondants avec de bons excès diastéréoisomériques et des rendements allant de faibles à bons. L'utilisation d'un éther couronne permet d'accroître la nucléophilie de l'anion de l'oxazolidinone. Les meilleurs e.d. ont été obtenus lors de l'addition sur des alkylidènemalonates encombrés. L'analyse par diffraction des rayons X d'un cristal issu d'une addition conjuguée hautement diastéréosélective a permis de déterminer la configuration du nouveau centre stéréogène formé.

La mise au point d'une méthode conduisant aux acides β -aminés à partir de ces oxazolidinones *N*-alkylées devra être réalisée.

Il serait par ailleurs envisageable de choisir de nouveaux types d'électrophiles pour conduire à d'autres composés azotés énantio-enrichis par une méthode similaire.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail de thèse a été consacré à la synthèse de composés azotés biologiquement actifs s'inspirant notamment d'une réaction biosynthétique.

Dans un premier temps, nous avons développé une nouvelle voie d'accès à des précurseurs d'acides α -aminés par une réaction s'inspirant de la réaction de transamination. Ainsi l'isomérisation 1,3 énantiosélective d'une imine dérivée d'un α -céto amide et de la diphénylméthanamine a été réalisée par traitement avec différents alcoolates chiraux. Les meilleurs résultats ont été obtenus grâce à l'utilisation d'alcoolates chiraux issus de β -amino alcools. La sélectivité obtenue est probablement due à la présence d'un deuxième hétéroatome sur l'alcoolate, capable de chélater le cation. Cela conduit à une approche préférentielle de l'alcoolate sur une des faces de l'imine. La protonation de l'anion azaallyle est alors réalisée sur la même face, ce qui permet d'obtenir préférentiellement un énantiomère. Cette méthode a permis d'obtenir un amino amide précurseur de l'alanine avec un bon rendement d'isomérisation et un e.e. de 67 %. Durant cette étude, nous avons également pu mettre en évidence la possibilité de préparer de nouvelles imines par alkylations régiosélectives à partir de l'imine issue de la condensation d'un céto amide et de la diphénylméthanamine.

Lors de l'étude de l'isomérisation 1,3 d'imines, nous avons observé l'existence d'une réaction secondaire conduisant à des 2-azadiènes par déshydrogénation 1,4 d'imines. Le rôle de l'oxygène dans cette conversion a été mis en évidence. Le développement de cette méthode a permis de synthétiser une série de 2-azadiènes non activés, dérivés d'imines formées à partir de différentes acétophénones et de la diphénylméthanamine. Les 2-azadiènes formés peuvent être employés dans des réactions de cycloaddition pour conduire à des hétérocycles.

Dans une dernière partie, nous avons présenté les travaux réalisés lors de l'étude de l'addition conjuguée d'une oxazolidinone chirale sur des oléfines mono- ou diactivées et, plus précisément, les résultats obtenus à partir d'alkylidènemalonates de dialkyle, dans le but d'obtenir des acides β -aminés. Ainsi, ce type de réaction conduit à des additions hautement diastéréosélectives laissant envisager un accès facile à des acides β -aminés chiraux.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

4.1 Généralités

Les expériences sensibles à l'humidité et/ou à l'air ont été réalisées dans des montages secs (flambés sous vide) sous atmosphère d'azote séché sur chlorure de calcium et gel de silice ou sous atmosphère d'argon.

Les solvants anhydres sont achetés ou préparés par distillation sous azote en présence de leurs agents de dessiccation respectifs:

Solvant	Agent desséchant
THF	Sodium/benzophénone
CH ₂ Cl ₂	P ₂ O ₅

4.2 Chromatographies

4.2.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les plaques utilisées sont de type Silice Merck 60 F-254, d'épaisseur 0,25 mm sur support de verre et de type Alumine basique Merck 60 F-254, d'épaisseur 0,25 mm sur support de verre. Les révélations ont été effectuées par des rayonnements ultraviolets à 254 nm, par pulvérisation de solutions éthanoliques à 5 % d'acide phosphomolybdique ou de ninhydrine.

4.2.2 Chromatographie sur colonne de gel de silice

Les chromatographies ont été réalisées sous pression d'azote en utilisant du gel de silice Merck (granulométrie 40-63 µm), de l'alumine neutre 90 aktiv Merk (63-200 µm) et de l'alumine basique 90 aktiv Merk (63-200 µm). Pour certains produits, les purifications ont été effectuées à l'aide d'un Combiflash Serlabo Rf75 avec des colonnes de gel de silice RediSep[®] Rf (granulométrie 35-60µm) et des colonnes d'alumine basique. Les éluants sont indiqués dans les modes opératoires.

4.3 Analyses

4.3.1 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Advanced 400. Les fréquences de résonance sont de 400,13 MHz pour le proton, 100,61 MHz pour le carbone.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au solvant de référence.

Solvant	δ (1H) en ppm	δ (13C) en ppm
Acétone	2,05	29,84
Chloroforme	7,26	77,16
Méthanol	3,31	49,00
DMSO	2,50	39,52

La multiplicité des différents signaux est indiquée à l'aide des abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dl (doublet large), t (triplet), m (massif), dd (doublet de doublets), q (quadruplet), ql (quadruplet large), qt (quintuplet).

L'attribution des spectres ^{13}C a été réalisée à l'aide d'HMBC, d'HSQC et de COSY.

Remarque : La numérotation utilisée pour la description des spectres RMN correspond à celle indiquée sur la structure du produit mais ne suit pas nécessairement les règles de nomenclature.

4.3.2 Infrarouge (IR)

Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER System 2000 FT-IR. Les échantillons liquides sont placés entre deux pastilles de NaCl. Une pastille de KBr est préparée pour les échantillons solides. Les nombres d'onde (ν) des bandes IR sont exprimés en cm^{-1} à leur maximum d'intensité.

4.3.3 **Masse (SM)**

Les spectres ont été effectués sur un spectromètre MARINER ESI TOF (Perseptive Biosystems) en mode électrospray couplé au temps de vol (ESI-TOF).

4.3.4 **Masse Exacte**

Les spectres de masse à haute résolution ont été effectués en mode ESI-TOF par le Service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette.

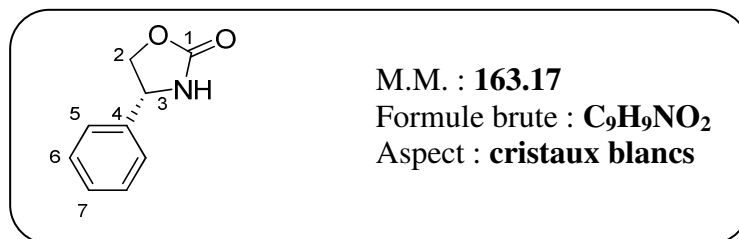
4.3.5 **Point de fusion**

Les points de fusion ont été mesurés en capillaire avec un appareil Büchi B-540.

4.4 Synthèses chimiques

4.4.1 Synthèse d'auxiliaire chiral

(R)-4-Phényloxazolidin-2-one 56



Dans un ballon surmonté d'un montage à distiller sont placés le carbonate d'éthyle (9.9 mL, 81.9 mmol, 2.0 éq.) et le (R)-2-amino-2-phényléthanol (5.5 g, 39.7 mmol, 1.0 éq.). Le montage est placé à 135°C et la distillation est arrêtée dès que l'éthanol a complètement distillé.

Le milieu est laissé refroidir à t.a. puis est dilué dans du dichlorométhane (30 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau distillée (3x30 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le solide blanc obtenu est recristallisé plusieurs fois dans un mélange acétate d'éthyle et cyclohexane (1/1) (9.3 g, 56.9 mmol).

Rendement = 70 %

Référence : (a) Scholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. *Org. Synth.* **1990**, 7, 4; **1984**, 62, 149 (b) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1993**, 8, 528; **1990**, 68, 77.

CCM : $R_f = 0.12$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1)

Point de fusion : 129.1°C-131.5°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.43- 7.33 (m, 5H, H^{Ar}), 5.95 (sl, 1H, NH), 4.96 (tl, 1H, H³, $J_1 = 8.0$ Hz), 4.47(t, 1H, H², $J_2 = 8.6$ Hz), 4.20 (dd, 1H, H², $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz).

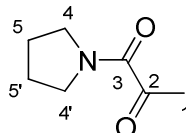
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm): δ = 159.6 (C¹), 139.6 (C⁴), 129.4, 129.4, 129.0, 129.0, 126.2, 72.7 (C²), 56.5 (C³).

[α]_D = -62.1 (c = 0.53, EtOH, 20°C)

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 164.0

4.4.2 Synthèse de α -céto amides

1-Pyrrolidin-1-ylpropane-1,2-dione **57**



M.M. : **141.1**

Formule brute : **C₇H₁₁NO₂**

Aspect : **huile jaune orangé**

L'acide pyruvique (20.0 mL, 280.0 mmol, 2.0 éq.) est dissous dans du DMF anhydre (4.8 mL). Du chlorure de thionyle (20.0 mL, 274.0 mmol, 2.0 éq.) est additionné lentement et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 h. Après ce temps, une solution de pyrrolidine (11.5 mL, 138.0 mmol, 1.0 éq.) dans du dichlorométhane (100 mL) est canulée en 30 minutes dans le milieu réactionnel. Le milieu orangé prend alors une couleur marron et est laissé sous agitation durant la nuit. Après 16 h, de l'eau glacée est ajoutée et la phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de Na₂CO₃, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée à l'aide d'un Combi Flash sur colonne de silice (gradient : cyclohexane/AcOEt).

L'amide **57** est obtenu sous forme d'une huile de couleur orangé (5.3 g, 37.3 mmol).

Rendement : 24 %

CCM : $R_f = 0.30$ (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

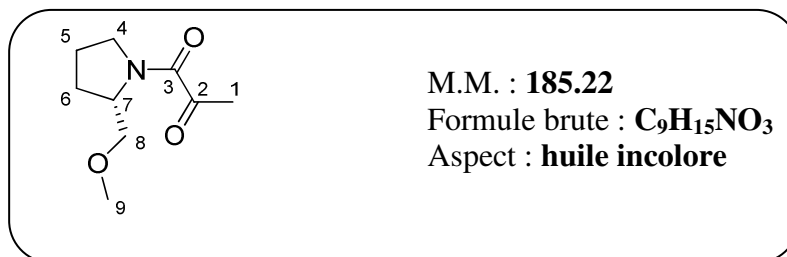
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 3.64$ (t, 2H, H⁴ ou 4', $J = 6.7$ Hz), 3.52 (t, 2H, H⁴ ou 4', $J = 6.7$ Hz), 2.45 (s, 3H, H¹), 1.98-1.75 (m, 4H, H⁵ et 5').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 198.5$ (C=O), 162.6 (C=O), 47.7 (C⁴ ou 4'), 46.7 (C⁴ ou 4'), 27.3 (C¹), 26.6 (C⁵ ou 5'), 23.7 (C⁵ ou 5').

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3499, 2976, 2882, 1764, 1714, 1640, 1530, 1448, 1352, 1252, 1201, 1161, 1112, 1017, 971, 591.

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 142.1

(S)-1-(2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)propane-1,2-dione 58



A une solution d'*N*-hydroxysuccinimide (709.6 mg, 6.1 mmol, 1.2 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL) sont additionnés de l'acide pyruvique (390 µl, 5.6 mmol, 1.1 éq) et de la (*R*)-2-méthoxyméthylpyrrolidine (590.0 mg, 5.1 mmol, 1.0 éq.) à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à cette température pendant 2 h.

Une solution de DCC à 1 g/mL dans le dichlorométhane (2.1 mL, 10.2 mmol, 2.0 éq.) est additionnée goutte à goutte dans le milieu refroidi à -10°C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et est laissé sous agitation pendant 92 h. L'urée formée est filtrée et le filtrat est lavé une fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 1 M, une fois avec une solution saturée de carbonate de sodium et avec de l'eau distillée.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée sur par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc 2/1). Le céto amide **58** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (660.5 mg, 3.6 mmol).

Rendement = 70 %

CCM : $R_f = 0.33$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1), tâche orangée avec le *p*-anisaldéhyde.

Pour les descriptions RMN ¹H et ¹³C, les indices _a et _b correspondent aux deux rotamères observés.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 4.58-4.51 (m, 1H, H^{7a}), 4.28-4.24 (m, 1H, H^{7b}), 3.34 (s, 3H, H^{9b}), 3.27 (s, 3H, H^{9a}), 3.67-3.14 (m, 4H), 2.43 (s, 3H, H^{1b}), 2.37 (s, 3H, H^{1a}), 2.12-1.65 (m, 4H).

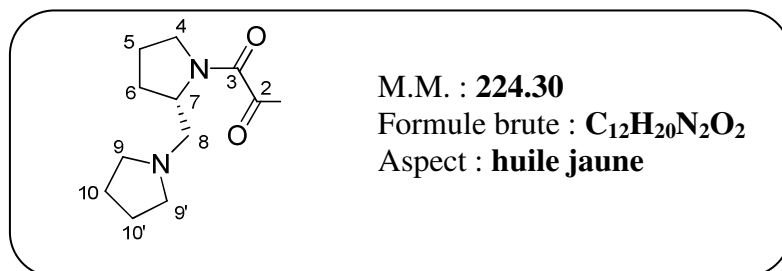
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 198.6 (C^{2b}), 198.1 (C^{2a}), 165.6 (C^{3a}), 163.2 (C^{3b}), 74.7 (C^{8a}), 71.9 (C^{8b}), 59.3 (C^{7b} ou C^{9b}), 58.7 (C^{7a} ou C^{9a}), 57.6 (C^{7b} ou C^{9b}), 56.0 (C^{7a} ou C^{9a}), 48.1 (C^{4b}), 45.7 (C^{4a}), 28.2 (C^a), 27.2 (C^b), 27.1(C^b), 27.0 (C^a), 24.8(C^b), 22.0(C^a).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3396, 3232, 2976, 2939, 2891, 2846, 2821, 2777, 2631, 2053, 1706, 1622, 1448, 1428, 1402, 1348, 1308, 1262, 1241, 1207, 1188, 1171, 1157, 1056, 1033, 1019, 1002, 976, 952, 952, 917, 891, 867, 844, 755, 738, 626, 586, 522.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 186.8
[M + Na⁺] = 208.1

HRMS (ESI) calculé pour [M + Na]⁺ = 208.0940 ; mesuré = 208.0940

(S)-1-(2-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)pyrrolidin-1-yl)propane-1,2-dione 59



A une solution d'*N*-hydroxysuccinimide (679.5 mg, 5.9 mmol, 1.2 éq.) dans le dichlorométhane (15 mL) sont additionnés de l'acide pyruvique (380 µL, 5.5 mmol, 1.1 éq.) et de la (*S*)-1,2-méthylènedipyrrolidine (800 µL, 4.9 mmol, 1.0 éq.) à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé à cette température pendant 2 h.

Une solution de DCC à 1 g/mL dans le dichlorométhane (2.0 mL, 2.0 mmol, 2.0 éq.) est additionnée goutte à goutte dans le milieu refroidi à -10°C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et est laissé sous agitation pendant 92 h. L'urée formée est filtrée et le filtrat est lavé une fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 1 M, une fois avec une solution saturée de carbonate de sodium et avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée sur par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc 2/1). Le céto amide **59** est obtenu sous la forme d'une huile jaune (747.2 mg, 3.3 mmol).

Rendement = 67 %

CCM : $R_f = 0.27$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1), révélateur U.V. et le *p*-anisaldéhyde.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 4.58-4.51 (m, 1H, H^{7a}), 4.28-4.24 (m, 1H, H^{7b}), 3.34 (s, 3H, H^{9b}), 3.27 (s, 3H, H^{9a}), 3.67-3.14 (m, 4H), 2.43 (s, 3H, H^{1b}), 2.37 (s, 3H, H^{1a}), 2.12-1.65 (m, 4H).

Pour les descriptions RMN ¹H et ¹³C, les indices _a et _b correspondent aux deux rotamères observés.

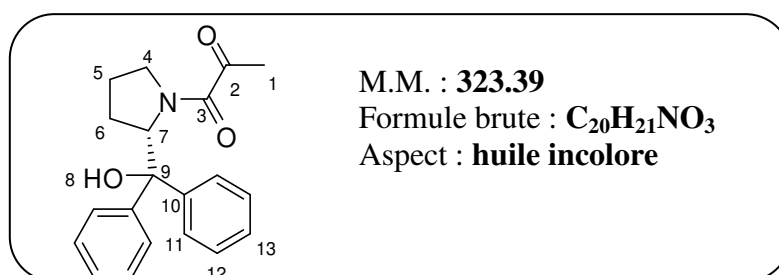
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 198.5 (C^{2a}), 195.1 (C^{2b}), 165.6 (C^{3b}), 162.9 (C^{3a}), 62.0 (C^{8b}), 57.4 (C^{8a}), 55.4 (C^{6b}), 54.6 (C^{6a}), 54.2, 47.6 (C⁴), 45.4 (C⁵), 34.0, 29.8, 27.9, 27.1, 26.9, 24.4, 23.6, 21.7.

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 3324, 2955, 2931, 2881, 2850, 2800, 1706, 1632, 1537, 1448, 1437, 1348, 1206, 1164, 1089, 1012, 891.

[α]_D = + 7 (c = 0.12, EtOH, 20°C)

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 225.2

(S)-1-(2-(2-Hydroxy-2,2-diphénylméthyl)pyrrolidin-1-yl)propane-1,2-dione **60**



A une solution d'*N*-hydroxysuccinimide (463.9 mg, 4.0 mmol, 1.2 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL) sont additionnés de l'acide pyruvique (255 µl, 3.7 mmol, 1.1 éq.) et du (*R*)-diphényl(pyrrolidin-2-yl)méthanol (850.1 mg, 3.6 mmol, 1.0 éq.) à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé à cette température pendant 2 h.

Une solution de DCC à 1 g /mL dans le dichlorométhane (1.4 mL, 1.4 mmol, 2.0 éq.) est additionnée au goutte à goutte dans le milieu refroidi à -10°C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et est laissé sous agitation pendant 92 h. L'urée formée est filtrée et le filtrat est lavé une fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 1 M, une fois avec une solution saturée de carbonate de sodium et avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée sur par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc 2/1). Le céto amide **60** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (957.2 mg, 2.9 mmol).

Rendement = 74 %

CCM : $R_f = 0.12$ (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 7.48-7.44 (2H, m, H^{Ar}), 7.42-7.31 (3H, m, H^{Ar}), 7.24-7.19 (3H, m, H^{Ar}), 6.93-6.87 (2H, m, H^{Ar}), 5.11 (1H, dd, H⁷), 3.49-3.37 (2H, m, H⁴), 2.48 (1H, sl, OH), 2.37-2.29 (1H, m, H⁵ ou H⁶) et 1.74-1.59 (2H, m, H⁵ ou H⁶) et 1.06-0.92 (1H, m, H⁵ ou H⁶), 1.83 (3H, s, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 166.4, 145.0, 142.6, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.1, 127.0, 97.5, 83.5, 59.9, 45.1, 30.9, 25.5, 22.9.

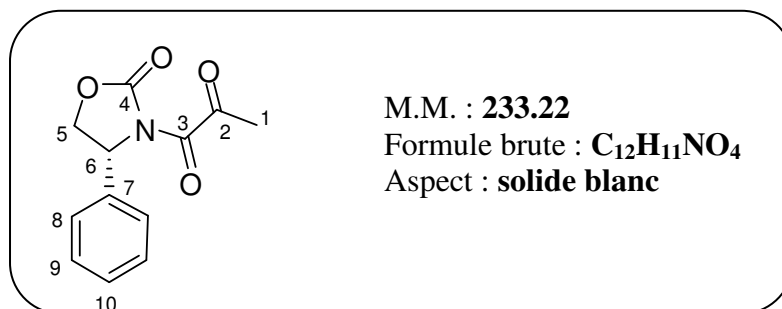
IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3289, 3059, 2983, 2928, 2879, 1660 (C=O), 1493, 1446, 1401, 1376, 1343, 1247, 1175, 1140, 1107, 1086, 1019, 971, 914, 762, 751, 698, 652.

[α]_D = -253 (c = 0.53, EtOH, 20°C)

MS (ESI) m/z [M + Na⁺] = 346.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + Na⁺] = 346.1413 ; mesuré = 346.1411

(R)-1-(2-Oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)propane-1,2-dione 61



L'acide pyruvique (35 μ L, 0.5 mmol, 1.0 eq) et le pentafluorophénol (92.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq .) sont dissous dans du dichlorométhane (4 mL). Après refroidissement à 0°C, une solution de DCC à 0.35 M dans du dichlorométhane (1.5 mL, 0.5 mmol, 1.0 eq .) est ajoutée au milieu qui est laissé sous agitation pendant 1,5 h à 0°C. L'urée formée, qui a précipité, est filtrée, puis le filtrat est concentré sous vide et de l'éther diéthylique est ajouté. Cette opération est répétée jusqu'à disparition du précipité blanc.

Une solution de la (R)-4-phényloxazolidin-2-one (47.2 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq .) dans du THF (2 mL) est préparée à -78°C. Une solution de butyllithium à 1.6 M dans du cyclohexane (160 μ L 0.25 mmol, 0.5 eq) est canulée lentement dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation à -78°C pendant 30 min. L'ester formé à partir du pentafluorophénol et de l'acide pyruvique est repris dans du THF (2 mL) et est refroidi à -78°C. Cette solution est additionnée dans la solution de lithien et le milieu est laissé à -78°C pendant 3 h puis est laissé remonter à température ambiante pendant la nuit. Le milieu est hydrolysé avec de l'eau distillée, extrait trois fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc 1/5). Le céto amide **61** est obtenu sous forme d'un solide blanc (9.4 mg, 0.04 mmol).

Rendement = 8 %

Référence : Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2897.

CCM : R_f = 0.54 (cyclohexane/EtOAc : 3/1)

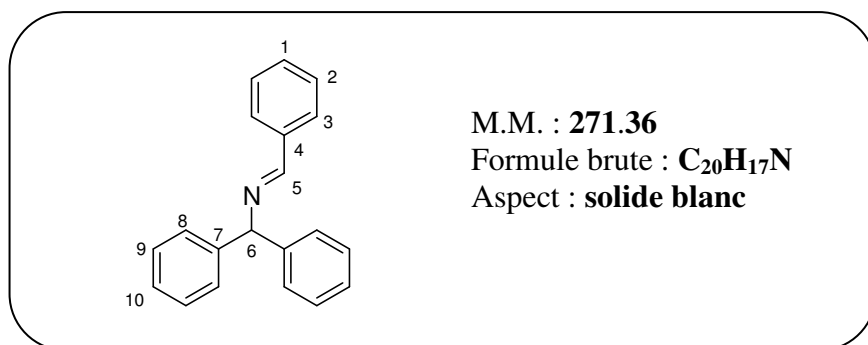
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.45-7.38 (m, 5H, H⁸⁻⁹⁻¹⁰), 5.39 (dd, 1H, H⁹, J = Hz), 4.86 (t, 1H, H^{5a}), 4.41 (t, 1H, H^{5b}), 2.42(s, 3H, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 194.5 (C²), 166.6 (C³ ou C⁴), 153.9 (C³ ou C⁴), 137.1 (C⁷), 129.6 (C¹⁰), 129.5 (C⁹), 126.1 (C¹), 72.2 (C⁵), 56.7(C⁶), 26.6 (C¹).

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 234.2

4.4.3 Synthèse d'imines

Benzhydrylbenzylidèneamine **64**



A une solution de diphenylméthanamine (345 μ L, 2.0 mmol, 1.0 eq.) dans du dichlorométhane (5 mL) sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (530.0 mg, 4.4 mmol, 2.2 eq.) puis du benzaldéhyde (200 μ L, 2.0 mmol, 1.0 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 2,5 h puis est filtré et concentré sous vide. Le solide blanc **64** (500.4 mg, 1.8 mmol) obtenu ne nécessite pas de purification supplémentaire.

Rendement = 91 %

Référence : Cainelli, G.; Giacomini, D.; Trerè, A.; Boyl, P. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5134.

CCM : R_f = 0.69 (cyclohexane/EtOAc : 5/1)

Point de fusion : 97-102°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.43 (s, 1H, H⁵), 7.87-7.84 (m, 2H, H^{Ar}), 7.44-7.40 (m, 7H, H^{Ar}), 7.35-7.30 (m, 4H, H^{Ar}), 7.26-7.22 (m, 2H, H^{Ar}), 5.62 (s, 1H, H⁶).

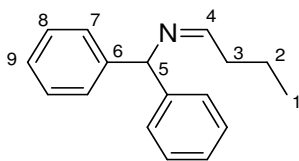
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 160.9 (C⁵), 144.0 (C⁷), 136.5 (C⁴), 130.9 (C¹), 128.7 (C³), 128.6 (C²), 128.6 (C⁹), 127.8 (C⁸), 127.1 (C¹⁰), 78.0 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3082, 3058, 3027, 2868, 2849, 1954, 1880, 1812, 1680, 1638 (C=N), 1597, 1578, 1492, 1446, 1380, 1312, 1276, 1217, 1195, 1177, 1157, 1072, 1022, 1002, 981, 908, 882, 854, 818, 756, 742, 696, 659, 607, 545.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 272.1

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 272.1432 ; mesuré = 272.1439
calculé pour [M + Na⁺] = 294.1271 ; mesuré = 294.1259

Benzhydrylbutylidèneamine 65



M.M. : **237.34**

Formule brute : **C₁₇H₁₉N**

Aspect : **solide jaunâtre**

A une solution de butyraldéhyde (900 μ L, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans du dichlorométhane (25 mL) sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (2.44 g, 20.3 mmol, 2.0 éq.) puis de la diphénylméthanamine (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 1 h puis est filtré et concentré sous vide. L'huile jaunâtre (2,57 g) obtenue est purifiée sur gel de silice neutralisée par de la triéthylamine (EtOAc/cyclohexane 1/5 + 2 % en NEt₃) pour conduire à un solide jaunâtre (2.29 g, 9.2 mmol).

Rendement = 92 %

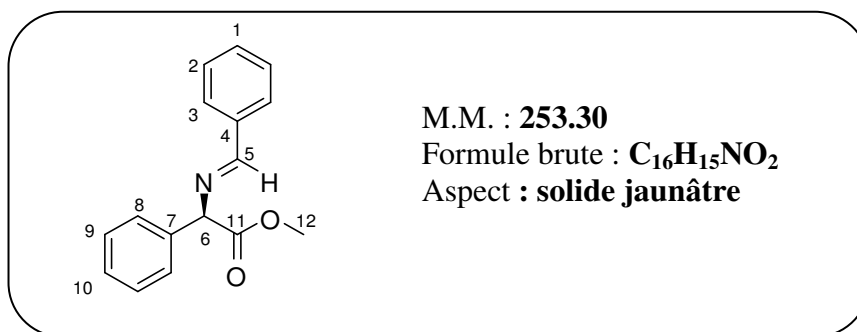
CCM : R_f = 0.33 (cyclohexane/EtOAc : 5/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.84 (t, 1H, H⁴, J = 4.9 Hz), 7.37-7.20 (m, 10H, H^{Ar}), 5.35 (s, 1H, H⁵), 2.35-2.31 (m, 2H, H³), 1.63-1.56 (m, 2H, H²), 0.97 (t, 3H, H¹, J = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 165.6 (C⁴), 144.0 (C⁶), 128.5 (C⁸), 127.8 (C⁷), 127.0 (C⁹), 78.4 (C⁵), 38.0 (C³), 19.6 (C²), 14.0 (C¹).

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 238.1

(*R,E*)-2-(Benzylidèneamino)-2-phénylacétate de méthyle **66**



A une suspension du chlorhydrate de l'ester méthylique de la phénylglycine (1.5 g, 7.2 mmol, 1.2 éq.) dans du dichlorométhane (25 mL) sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (1.6 g, 13.2 mmol, 2.2 éq.) puis du benzaldéhyde (600 µL, 6.0 mmol, 1.0 éq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 24 h. De la triéthylamine (810 µL, 6.0 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée. La suspension obtenue est filtrée puis concentrée sous vide. De l'éther éthylique (10 mL) est ajouté. La phase organique est lavée trois fois avec de l'eau distillée puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le solide jaunâtre obtenu **66** ne nécessite pas de purification supplémentaire (2.4 g, 7.1 mmol).

Rendement = 96 %

CCM : $R_f = 0.38$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.35 (s, 1H, H⁵), 7.84-7.82 (m, 2H, H²), 7.53-7.51 (m, 1H, H⁹), 7.46-7.29 (m, 6H, H^{1,3,7,10}), 5.21 (s, 1H, H⁶), 3.75 (s, 3H, H¹²).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 171.5 (C¹¹), 163.8 (C⁵), 138.0, 135.6, 131.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 76.5 (C⁶), 52.5 (C¹²).

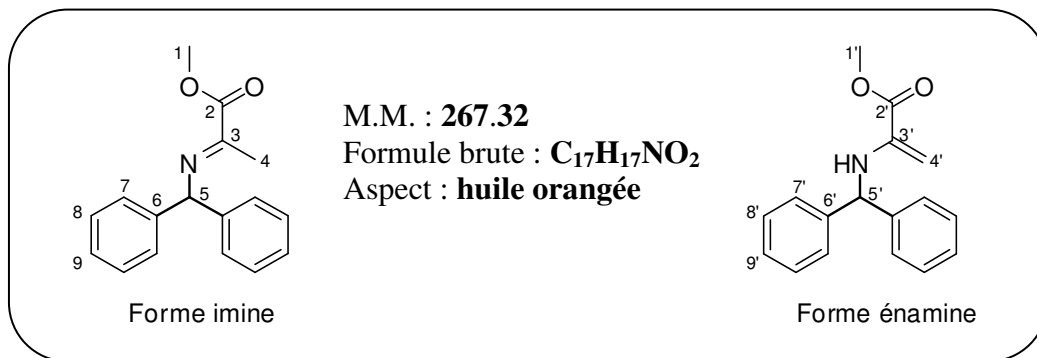
IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3439, 3060, 3028, 2952, 2880, 1965, 1731, 1641, 1599, 1579, 1491, 1453, 1384, 1236, 1199, 1164, 1053, 1009, 977, 758, 692.

[α]_D = + 26.6 (c = 0.99, EtOH, 20°C)

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 254.1
[M + Na⁺] = 276.1

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 254.1189 ; mesuré = 254.1192
calculé pour [M + Na⁺] = 276.1016 ; mesuré = 276.1015

(E)-2-(Benzhydrylimino)propanoate de méthyle 67



A une solution de pyruvate de méthyle (1.0 g, 9.9 mmol, 1.0 éq.) dans du dichlorométhane (25 mL) sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (2.7 g, 22.2 mmol, 2.2 éq.) puis de la diphenylméthanamine (1.7 mL, 9.9 mmol, 1.0 éq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 60 h puis est filtré et concentré sous vide. L'huile orangée **67** obtenue ne nécessite pas de purification supplémentaire.

Rendement = 96 %

CCM : $R_f = 0.36$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1) U.V. et KMnO_4

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm): δ = 7.39-7.21 (m, 10H, H⁷⁻⁹ & H^{7'-9'}), 5.79 (s, 1H, H⁵), 5.27 (d, 1H, H^{5'}, $J = 4.3$ Hz), 4.94 (sl, 1H, NH), 4.88 (s, 1H, H^{4a'}), 4.01 (s, 1H, H^{4a'}), 3.87 (s, 3H, H^{1b} ou H^{1b'}), 3.81 (s, 3H, H^{1b} ou H^{1b'}), 2.21 (s, 3H, H⁴).

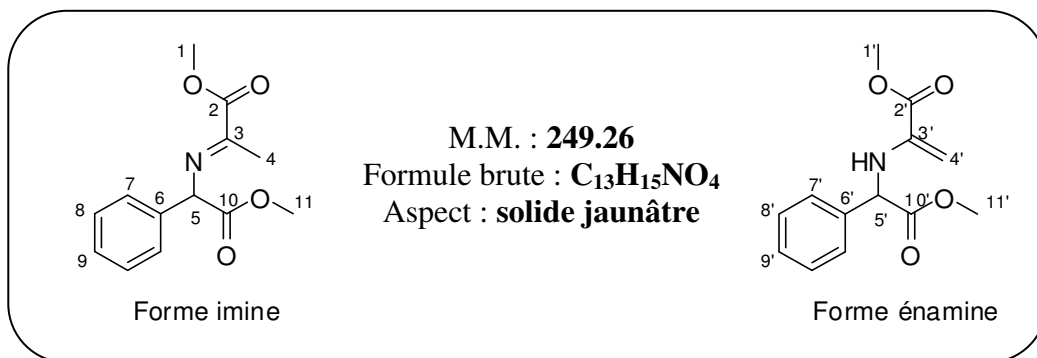
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm): δ = 166.1 (C² ou C^{2'}), 165.9 (C² ou C^{2'}), 160.0 (C³), 143.0 (C⁶ ou C^{6'}), 142.0 (C⁶ ou C^{6'}), 138.0 (C^{3'}), 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 127.5, 127.3, 90.7 (C^{4'}), 69.3 (C⁵), 63.1 (C^{5'}), 53.0 (C¹ ou C^{1'}), 52.6 (C¹ ou C^{1'}), 15.7 (C⁴).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3419, 3085, 3061, 3028, 3004, 2951, 2846, 1954, 1892, 1719, 1656, 1616, 1600, 1493, 1452, 1468, 1313, 1254, 1212, 1175, 1139, 1029, 981, 799, 745, 700.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 268.1

HRMS (ESI) calculé pour [M + Na⁺] = 290.1170 ; mesuré = 290.1173

(*R,E*)-2-(2-méthoxy-2-oxo-1-phényléthylimino)propanoate de méthyle **68**



A une suspension du chlorhydrate de l'ester méthylique de la phénylglycine (1.5 g, 7.2 mmol, 1.1 éq.) dans du dichlorométhane (25 mL) sont ajoutés du sulfate de magnésium anhydre (1.6 g, 13.2 mmol, 2.2 éq.) puis du pyruvate de méthyle (600 µL, 6.5 mmol, 1.0 éq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 16 h. De la triéthylamine (910 µL, 6.5 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée. La suspension obtenue est filtrée puis condensée sous vide. De l'éther (10 mL) est ajouté. La phase organique est lavée trois fois avec de l'eau distillée puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le solide jaunâtre obtenu **68** ne nécessite pas de purification supplémentaire. (2.6 g, 7.1 mmol).

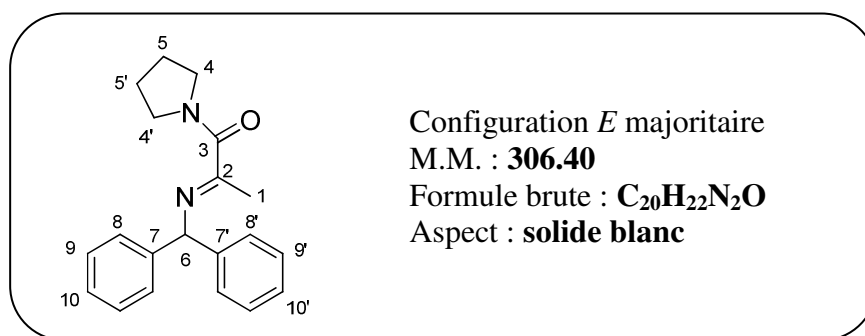
Rendement = 95 %

CCM : $R_f = 0.50$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm): δ = 7.48-7.31 (m, 5H, H⁷⁻⁹), 5.48 (dl, 1H, H^{5'}, $J = 5.7$ Hz), 5.32 (s, 1H, H^{5'}), 4.86 (s, 1H, H^{4'}), 4.83 (d, 1H, NH, $J = 5.7$ Hz), 4.00 (s, 1H, H^{4'}), 3.87 (s, 3H, H¹ ou ¹¹), 3.81 (s, 3H, H^{1'} ou ^{11'}), 3.74 (s, 3H, H¹ ou ¹¹), 3.72 (s, 3H, H^{1'} ou ^{11'}), 2.14 (s, 3H, H⁴).

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 250.1

(E)-2-(Benzhydrylimino)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one **69**



A une solution du pyruvamide **57** (996.9 mg, 7.1 mmol, 1.0 éq.) et de la diphénylméthanamine (1.25 mL, 7.2 mmol, 1.0 éq.) dans du toluène (40 mL). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 12 h puis est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le produit précipite sous la forme d'un solide blanc. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **69** est obtenue sous forme de fins cristaux blancs (1.8 g, 6.2 mmol).

Rendement en produit cristallisé = 89 % (configuration *E* majoritaire (2/1))

CCM : R_f = (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

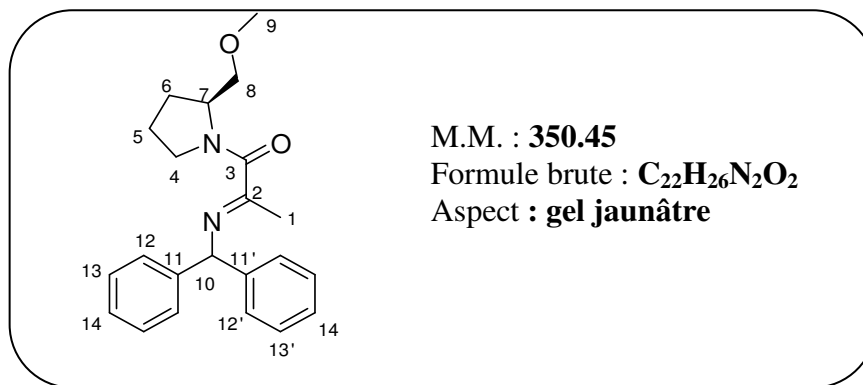
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.36-7.17 (m, 10H, H^{Ar}), 5.76 (s, 1H, H^{6E}), 5.54 (s, 1H, H^{6Z}), 3.62-3.51 et 2.89-2.81 (m, 4H, H^{4-4'}), 2.25 (s, 3H, H^{1Z}), 2.17 (s, 1H, H^{1E}), 1.90-1.79 (m, 4H, H^{5-5'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 166.8, 166.5, 164.3, 164.1, 143.3, 143.0, 128.5, 128.5, 128.4, 127.6, 127.5, 127.0, 70.6, 68.6, 48.5, 46.3, 46.1, 44.5, 26.4, 25.5, 24.0, 23.9, 23.3, 15.9.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 307.3

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 306.1805 ; mesuré = 306.1805

(*S,E*)-2-(Benzhydrylimino)-1-[2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-one 71



A une solution du pyruvamide **58** (460.1 mg, 2.5 mmol, 1.0 éq.), sont ajoutés de la diphénylméthanamine (430 μ L, 2.5 mmol, 1.0 éq.) et de l'APTS (25.1 mg) dans du toluène (25 mL). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 48 h puis est laissé revenir à température ambiante et quelques gouttes de triéthylamine sont ajoutées dans le milieu. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 1/9 + 1% de NEt₃). L'imine **71** est obtenue sous forme d'un solide blanc (795.6 mg, 2.3 mmol).

Rdt = 91 % (configuration *E* majoritaire)

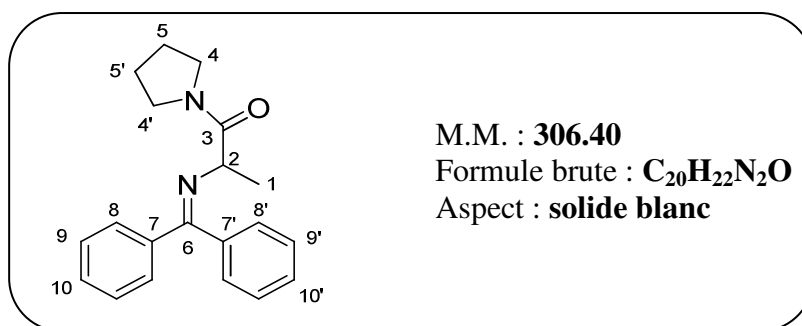
CCM : *R_f* = 0.31 (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.34-7.18 (m, 10H, H^{12,13,14} et H^{12',13',14'}), 5.74 (s, 1H, H^{10E}), 5.62 (s, 1H, H^{10Z}), 4.60 (ql, 1H, H^{7Z}, *J* = 6.9 Hz), 4.29 (m, 1H, H^{7E}), 3.81-3.35 (m, 3H, H⁴ et/ou H⁸), 3.15 et 3.0 (système ABX, 1H, H⁴ et/ou H⁸), 3.38 et 3.35 (2 s, 3H, H^{9E}), 3.03 (1 s, 3H, H^{9Z}), 2.24 (s, 3H, H^{1Z}), 2.15 (s, 3H, H^{1E}), 2.00-1.75 (m, 4H, H^{5,6}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.8, 167.0, 164.3, 164.1, 143.5, 143.5, 143.4, 143.3, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 127.1, 127.1, 73.9, 72.3, 72.2, 70.7, 68.7, 68.5, 59.2, 58.7, 57.2, 56.8, 56.2, 53.7, 49.2, 47.3, 46.2, 28.5, 27.6, 27.4, 24.8, 24.4, 23.4, 21.8, 16.7, 16.1.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 351.3

2-(Diphénylméthylèneamino)-1-pyrrolidin-1-ylpropan-1-one **76**



L'imine **69** (71 mg, 0.2 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du THF distillé et dégazé par de l'argon (2.3 mL). Une solution de *t*-BuOK (230 µL, 0.2 mmol, 1.0 éq.) dans du THF est ensuite additionnée dans le milieu. La solution initialement jaune prend alors une couleur marron. Au bout de 200 min, de l'eau glacée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 1/1 + 1 % NEt₃). L'imine **76** est obtenue sous forme de poudre blanche (42.9 mg, 0.14 mmol).

Rendement = 70 %

CCM : $R_f = 0.33$ (cyclohexane/EtOAc : 5/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.68- 7.61 (m, 2H, H^{Ar}), 7.48-7.42 (m, 3H, H^{Ar}), 7.38-7.27 (m, 3H, H^{Ar}), 7.18-7.15 (m, 2H, H^{Ar}), 4.19 (q, 1H, H², $J = 7.2$ Hz), 3.51-3.40 (m, 2H, H^{4ou4'}), 3.27-3.22 (m, 1H, H^{4ou4'}), 3.11-3.05 (m, 1H, H^{4ou4'}), 1.83-1.73 (m, 4H, H^{5ou5'}), 1.41 (d, 3H, H¹, $J = 7.2$ Hz).

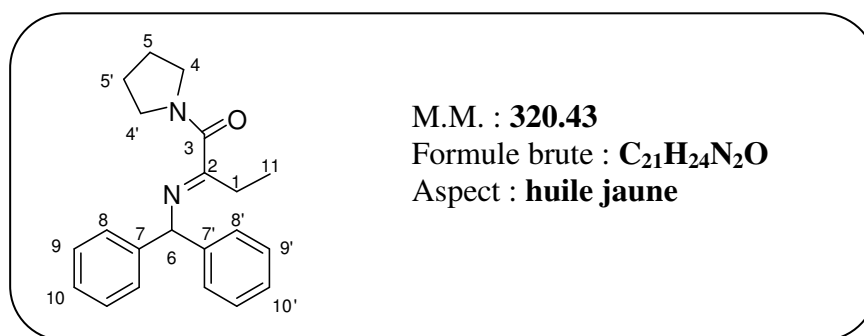
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 171.6 (C=O), 168.9 (C⁶), 139.5, 136.8, 130.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.6, 60.7 (C²), 46.3 (C^{4 ou 4'}), 46.2 (C^{4 ou 4'}), 26.3 (C^{5 ou 5'}), 24.0 (C^{5 ou 5'}), 19.5 (C¹).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3407, 3049, 3024, 2979, 2933, 2876, 1960, 1911, 1767, 1644, 1574, 1490, 1444, 1425, 1372, 1339, 1319, 1283, 1267, 1228, 1176, 1108, 1080, 1051, 1031, 1108, 1051, 1031, 1000, 983, 948, 914, 870, 852, 801, 790, 769, 749, 714, 698, 631, 579, 540.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 307.3

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 306.1805 ; mesuré = 306.1804

(E)-2-(Benzhydrylimino)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one 95



A une solution de l'imine **69** (552.4 mg, 1.8 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (18 mL) à -78°C est additionnée une solution de LDA à 2 M dans le THF (1.2 mL, 2.4 mmol, 1.3 éq.). Après 1 h, à cette température, l'iodométhane est ajouté goutte à goutte (170 µL, 2.7 mmol, 1.5 éq.). Au bout de 3 h à cette température, de l'eau glacée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine basique (cyclohexane/AcOEt 9/1). L'imine **95** est obtenue sous forme d'une huile jaune (544 mg, 1.7 mmol).

Rendement = 92 %

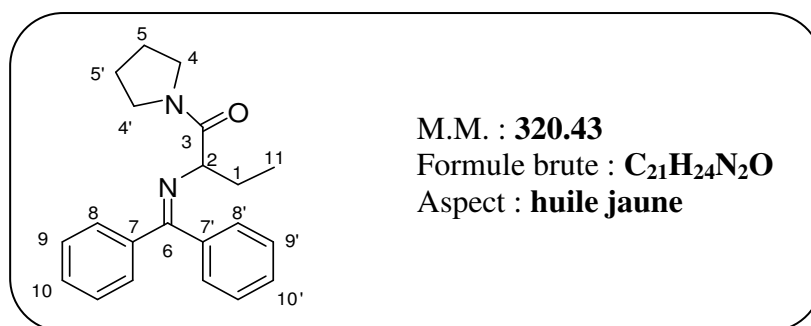
CCM : $R_f = 0.60$ (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.36-7.27 (m, 8H, H^{Ar}), 7.21 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H¹⁰ et H^{10'}), 5.83 (s, 1H, H^{6E}), 5.55 (s, 1H, H^{6Z}), 3.58-3.49 (m, 3H, H⁴ et H^{4'}), 2.95-2.72 (m, 1H, H⁴ ou H^{4'}), 2.66 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz, H^{1Z}), 2.52 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, H^{1E}), 1.91-1.73 (m, 4H, H⁵ et H^{5'}), 1.25 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H^{11E}), 1.02 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, H^{11Z}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 168.9, 168.6, 166.7, 166.4, 143.4, 143.4, 128.4, 128.3, 127.4, 127.4, 126.9, 126.9, 70.2, 67.8, 48.1, 46.2, 45.8, 44.4, 29.7, 26.3, 23.9, 22.5, 10.5, 9.7.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 321.4

2-(Diphénylméthylénamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **97**



L'imine **95** (63.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du THF distillé et dégazé par de l'argon (2 mL). Une solution de *t*-BuOK (200 µL, 0.2 mmol, 1.0 éq.) dans du THF est ensuite additionnée dans le milieu à 0°C. La solution initialement jaune prend alors une couleur marron. Au bout de 2 h à cette température, de l'eau glacée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine basique (cyclohexane/AcOEt 9/1). L'imine **97** est obtenue sous forme d'une huile jaune (57.4mg, 0.18 mmol).

Rendement : 90 %

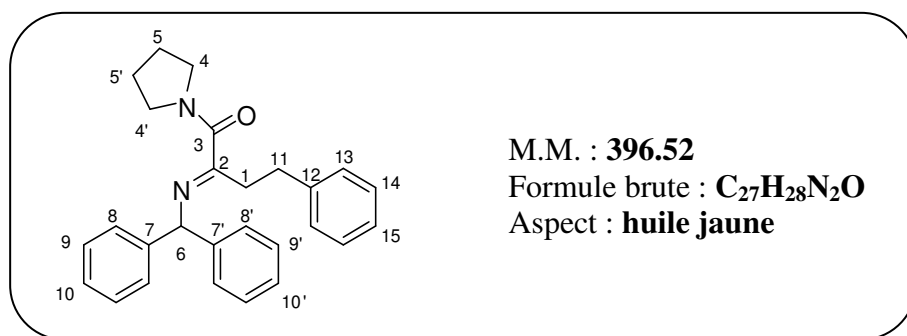
CCM : $R_f = 0.48$ (cyclohexane/EtOAc : 5/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.64 (dd, 2H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H^{Ar}), 7.45-7.25 (m, 6H, H^{Ar}), 7.13 (dd, 2H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, H^{Ar}), 4.04-4.02 (m, 1H, H²), 3.54-3.38 (m, 2H, H⁴ ou H^{4'}), 3.33-3.25 (m, 1H, H⁴ ou H^{4'}), 3.00-2.91 (m, 1H, H⁴ ou H^{4'}), 2.00-1.80 (m, 2H, H¹), 1.80-1.73 (m, 2H, H⁵ et H^{5'}), 1.24 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H¹¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 171.2 (C=O), 169.1 (C=N), 139.6, 137.3, 130.2, 128.9, 128.6, 128.6, 128.1, 127.8, 67.4 (C²), 46.6 (C⁴ ou C^{4'}), 46.2 (C⁴ ou C^{4'}), 29.8 (C¹), 27.6 (C⁵ ou C^{5'}), 24.0 (C⁵ ou C^{5'}), 11.1 (C¹¹).

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 321.2

(E)-2-(Benzhydrylimino)-3-phényl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one 96



A une solution de l'imine **69** (554.5 mg, 1.4 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (14 mL) à -78°C est additionnée une solution de LDA à 2 M dans le THF (0.9 mL, 1.8 mmol, 1.3 éq.). Après 1 h à cette température est additionnée, goutte à goutte, une solution d'iodure de benzyle (458.2, 2.1 mmol, 1.5 éq.) dans le THF (2 mL). Le milieu est laissé 2 h sous agitation à -78°C puis est hydrolysé par de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'imine **96** est obtenue sous forme d'une huile jaune purifiée par chromatographie sur alumine basique (cyclohexane/AcOEt : 9/1). L'imine **96** est obtenue sous forme d'une huile jaune (443 mg, 1.1 mmol)

Rendement = 80 %

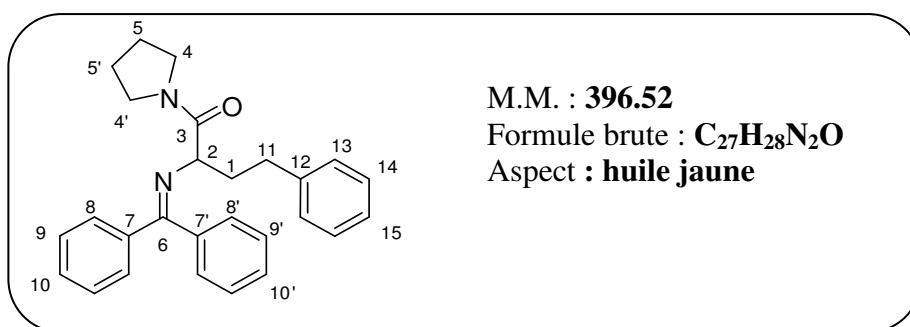
CCM : R_f = 0.62 (cyclohexane/EtOAc : 1/1) sur alumine basique

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.41-7.08 (m, 15H, Har), 5.81 (s, 1H, H^{6E}), 5.59 (s, 1H, H^{6Z}), 3.56-3.49(m, 2H, H⁴ ou H^{4'}), 3.31 (t, 2H, H^{1E} ou Z), 3.12 (t, 2H, H^{1E} ou Z), 1H, 3.05-2.61 (m, 4H, H¹¹ et H⁴ ou H^{4'}), 2.52 (q, 2H, J = 7.4 Hz, H^{1E}), 1.87-1.70 (m, 4H, H⁵ et H^{5'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.1, 166.6, 166.1, 166.0, 143.4, 143.1, 141.4, 140.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.0, 126.9, 126.3, 125.9, 70.4, 68.2, 48.2, 46.0, 37.8, 31.9, 31.1, 30.5, 26.3, 25.5, 24.0, 23.8.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 397.2

2 -(Diphénylméthylèneamino)-4-phényl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **98**



L'imine **96** (58.2 mg, 0.15 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du THF distillé et dégazé par de l'argon (1.5 mL). Une solution de *t*-BuOK (150 µL, 0.15 mmol, 1.0 éq.) dans du THF est ensuite additionnée dans le milieu à 0°C. La solution initialement jaune prend alors une couleur marron violacé. Au bout de 4 h à cette température, de l'eau glacée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine basique (cyclohexane/AcOEt 9/1). L'imine **98** est obtenue sous forme d'une huile jaune (43 mg, 0.11 mmol).

Rendement : 62 %

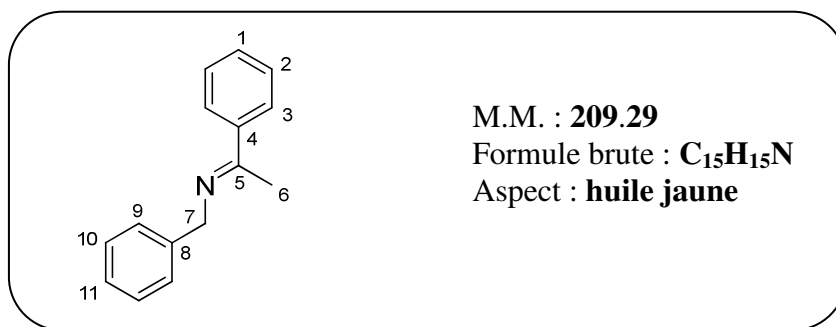
CCM : $R_f = 0.49$ (cyclohexane/EtOAc : 5/1) sur alumine basique

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.70-7.67 (m, 2H, H^{Ar}), 7.41-7.37 (m, 4H, H^{Ar}), 7.37-7.30 (m, 2H, H^{Ar}), 7.24-7.19 (m, 2H, H^{Ar}), 7.17-7.08 (m, 5H, H^{Ar}), 4.01-4.00 (m, 1H, H²), 3.48-3.35 (m, 2H, H⁴ ou H^{4'}), 3.04-2.96 (m, 1H, H⁴ ou H^{4'}), 2.76-2.58 (m, 3H, H⁴ ou H^{4'} et H¹), 2.26-2.20 (m, 2H, H¹¹), 1.78-1.66 (m, 2H, H⁵ et H^{5'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 171.0 (C=O), 169.6 (C=N), 141.5, 139.3, 137.1, 130.2, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.1, 125.7, 64.4 (C²), 46.0, 45.7, 35.2, 32.3, 26.1, 23.8.

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 397.2
[M + Na]⁺ = 419.2

(E)-1-Phényl-N-(1-phényléthylidène)méthanamine 127



A une solution de benzylamine (935 μ L, 8.6 mmol, 1.0 éq.) dans du benzène (4 mL) est additionnée de l'acétophénone (1.0 mL, 8.6 mmol, 1.0 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 4 jours. Le milieu prend une couleur orangée et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile jaune obtenue est distillée au four à boules ($T = 170^{\circ}\text{C}$). L'imine **127** est obtenue sous forme d'une huile jaune (1.14 g, 5.5 mmol).

Rendement = 63 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 7.89\text{--}7.86$ (m, 2H, H^3), $7.60\text{--}7.21$ (m, 8H, $\text{H}^{1,2,9,10,11}$), 4.76 (s, 2H, H^7), 2.35 (s, 3H, H^6).

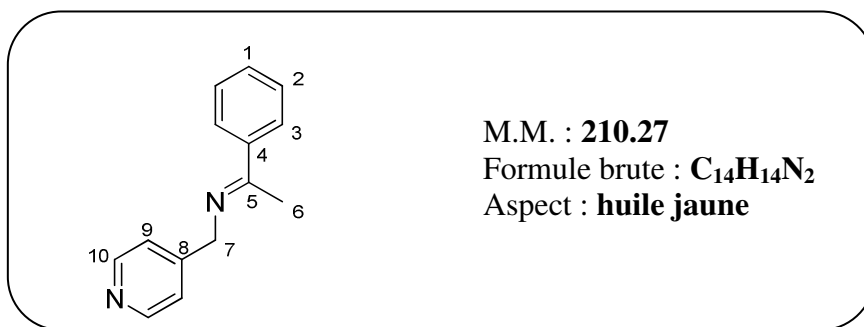
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 166.2$ (C^5), 141.2 (C^4 ou C^8), 140.7 (C^4 ou C^8), 129.8 (C^1), 128.8 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^9$ ou C^{10}), 128.4 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^9$ ou C^{10}), 127.8 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^9$ ou C^{10}), 126.9 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^9$ ou C^{10}), 126.7 (C^{11}), 55.8 (C^7), 16.0 (C^6).

IR (KBr, ν en cm^{-1}) = 3084, 3061, 3027, 2963, 2869, 1953, 1890, 1811, 1685, 1633, 1603, 1578, 1494, 1448, 1369, 1358, 1309, 1280, 1266, 1179, 1156, 1075, 1027, 919, 842, 761, 733, 694, 632, 588, 572;

MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 210.17

HRMS (ESI) calculé pour [$\text{M} + \text{H}^+$] = 210.1274 ; mesuré = 210.1283

(1-Phényléthylidène)pyridin-4-ylméthylamine 128



L'acétophénone (460 μ L, 4.0 mmol, 1.0 éq.) et la 4-aminométhylpyridine (400 μ L, 4.0 mmol, 1.0 éq.) sont dissoutes dans du toluène (5 mL). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux du toluène pendant 2 jours. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante et le solvant est évaporé. L'imine **128** obtenue sous forme d'une huile jaune (756 mg, 3.6 mmol) ne nécessite pas de purification supplémentaire.

Rendement : 90 %

CCM : $R_f = 0.37$ (cyclohexane/EtOAc : 95/5) + 4 % NEt₃ (vol %)

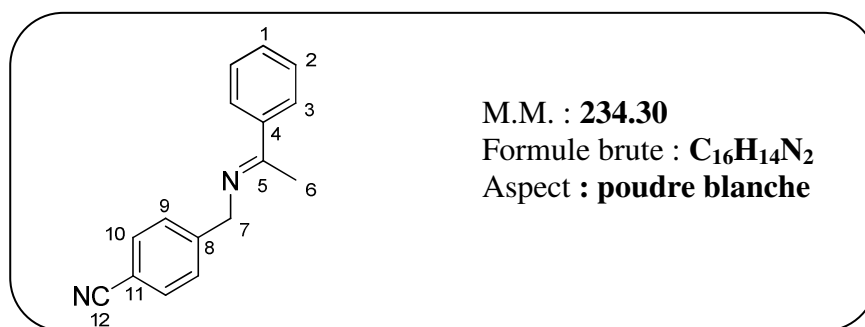
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 8.59$ -8.52 (m, 2H, H^{Ar}), 7.90-7.88 (m, 2H, H^{Ar}), 7.46-7.39 (m, 5H, H^{Ar}), 4.71 (s, 2H, H⁷), 2.35 (s, 3H, H⁶).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 167.3$ (C⁵), 150.0, 140.7, 130.1, 128.7, 128.5, 126.8, 122.9, 54.5 (C⁷), 16.2 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3084, 3061, 3027, 2963, 2869, 1953, 1890, 1811, 1685, 1633, 1603, 1578, 1494, 1448, 1369, 1358, 1309, 1280, 1266, 1179, 1156, 1075, 1027, 919, 842, 761, 733, 694, 632, 588, 572.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 210.2

4-(1-Phényléthylidèneamino)méthylbenzonitrile **129**



Le chlorhydrate de la 4-aminométhylbenzonitrile (601 mg, 4.0 mmol, 1.0 éq.) est dissous dans de l'eau distillée (2 mL) à laquelle est ajoutée une solution de soude à 50% (0.5 mL). Le milieu est laissé agité quelques minutes avant d'être extrait 6 fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'amine libre est récupérée sous la forme d'un solide blanc qui est ensuite repris dans du toluène (5 mL). L'acétophénone (415 µL, 4.0 mmol, 1.0 éq.) est ensuite ajoutée au milieu. Le montage surmonté d'un réfrigérant et d'un Dean-Stark est placé au reflux pendant deux jours. Le milieu est laissé revenir à température ambiante et le solvant est évaporé. L'huile jaune très visqueuse obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le solide blanc, qui précipite, est filtré et séché sous vide. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **129** est obtenue sous forme d'une poudre blanche (374.9 mg, 1.6 mmol).

Rendement = 38 %

CCM : $R_f = 0.37$ (cyclohexane/EtOAc : 95/5) + 4 % NEt₃ (Vol%)

Point de fusion : 80.0-81.3°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.88- 7.86 (m, 2H, H^{Ar}), 7.67- 7.78 (m, 4H, H^{Ar}), 7.47- 7.36 (m, 3H, H^{Ar}), 4.75 (s, 2H, H⁷), 2.35 (s, 3H, H⁶) .

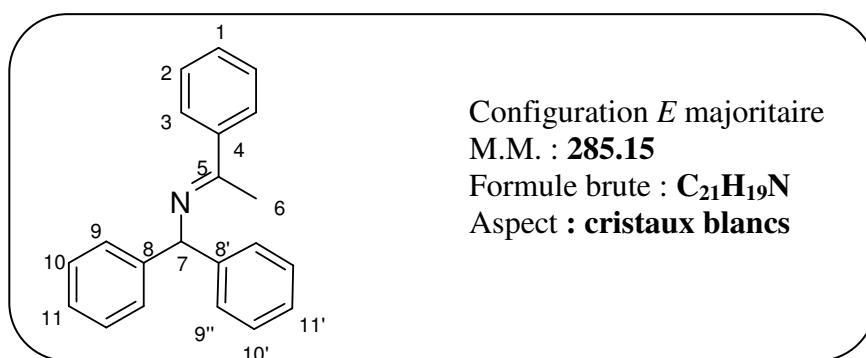
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.1 (C⁵), 146.5, 140.7, 132.4, 130.1, 128.5, 128.5, 126.8, 119.3, 110.5, 55.2 (C⁷), 16.2 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3054, 2875, 2809, 2263, 2224, 1977, 1905, 1778, 1689, 1630, 1606, 1574, 1502, 1447, 1415, 1367, 1338, 1307, 1279 , 1215, 1181, 1159, 1084, 1040, 1021, 919, 847, 817, 769, 693, 605, 561, 520

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 235.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 235.1235; mesuré = 235.1235

(E)-1,1-Diphényl-N-(1-phényléthylidène)méthanamine 130



A une solution de d'acétophénone (1.0 mL, 8.5 mmol, 1.0 éq.) dans du toluène (15 mL) est additionnée de la diphénylméthanamine (1.5 mL, 8.5 mmol, 1.0 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 60 h. Le milieu prend alors une couleur jaune et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le produit brut est précipité dans l'éthanol. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **131** est obtenue sous forme de fins cristaux blancs (2.4 g, 8.3 mmol).

Rendement de produit cristallisé = 97 % (configuration *E* majoritaire)

CCM : $R_f = 0.19$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4)

Point de fusion : 76.8-77.0°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 8.00\text{-}7.92$ (m, 2H, H^{Ar}), 7.50-7.18 (m, 10H, H^{Ar}), 7.49-7.27 (m, 9H, H^{Ar}), 5.87 (s, 1H, H^{7E}), 5.22 (s, 1H, H^{7Z}), 2.62 (s, 3H, H^{6Z}), 2.32 (s, 3H, H^{6E}).

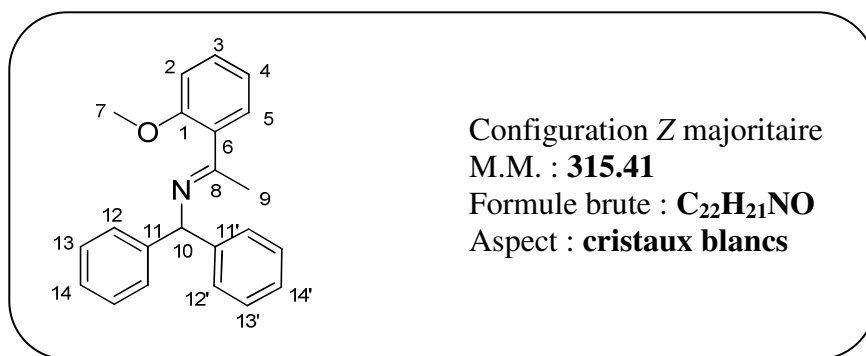
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 168.5, 164.4, 145.6, 144.8, 141.1, 139.1, 130.1, 129.7, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 127.6, 127.6, 127.0, 126.9, 126.7, 125.9, 69.5, 68.4, 15.9$ (C⁶), 15.9 (C⁶).

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 3061, 3026, 2998, 2949, 2887, 2835, 1938, 1884, 1648, 1597, 1580, 1490, 1451, 1439, 1424, 1361, 1332, 1288, 1263, 1237, 1174, 1129, 1085, 1072, 1042, 1024, 972, 942, 906, 847, 800, 769, 758, 743, 697, 644, 605, 588, 576, 560, 520.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 286.3

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 286.1591 ; mesuré = 286.1596

Benzhydrylidène-1-(2-méthoxyphényl)éthylidèneamine **131**



A une solution de la 2'-méthoxyacétophénone (1.3 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) et de la diphenylméthanamine (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans du benzène (20 mL) est additionnée une spatule d'APTS (90.7 mg, 0.5 mmol, 0.05 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 60 h. Le milieu prend alors une couleur jaune et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Précipitation lente d'un solide blanc recristallisé dans l'éthanol. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **131** est obtenue sous forme de fins cristaux blancs (1.4 g, 4.3 mmol).

Rendement en produit cristallisé = 43 % (configuration Z majoritaire 90/10)

CCM : $R_f = 0.19$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4)

Point de fusion : 76.8-77.0°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta =$ RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 7.81\text{--}7.77$ (m, 2H, H^{Ar}), $7.54\text{--}7.50$ (m, 2H, H^{Ar}), $7.49\text{--}7.27$ (m, 9H, H^{Ar}), 5.85 (s, 1H, $\text{H}^{10\text{E}}$), 5.32 (s, 1H, $\text{H}^{10\text{Z}}$), 3.82 (s, 3H, $\text{H}^{7\text{E}}$), 3.59 (s, 3H, $\text{H}^{7\text{Z}}$), 2.39 (s, 1H, $\text{H}^{9\text{Z}}$), 2.27 (s, 1H, $\text{H}^{9\text{E}}$).

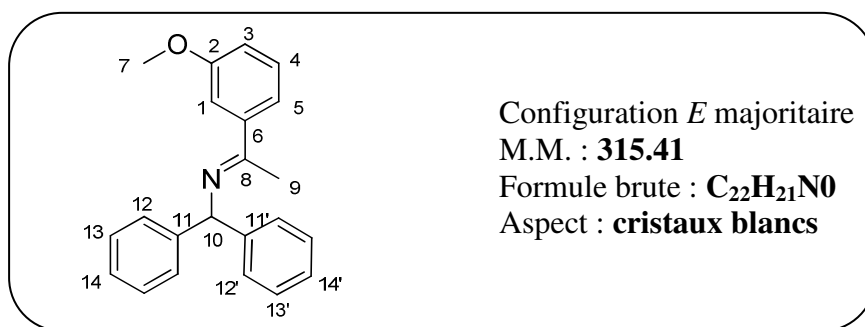
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 167.7, 167.0, 157.0, 155.2, 144.4, 144.1, 133.6, 133.0, 129.8, 129.5, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.0, 126.9, 126.6, 126.3, 120.7, 120.4, 111.0, 110.7, 69.9$ (C^{10}), 68.0 (C^{10}), 55.4 (C^7), 54.9 (C^7), 28.6 (C^9), 19.8 (C^9).

IR (NaCl, ν en cm^{-1}) = 3061, 3026, 2998, 2949, 2887, 2835, 1938, 1884, 1648, 1597, 1580, 1490, 1451, 1439, 1424, 1361, 1332, 1288, 1263, 1237, 1174, 1129, 1085, 1072, 1042, 1024, 972, 942, 906, 847, 800, 769, 758, 743, 697, 644, 605, 588, 576, 560, 520.

MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 316.2

HRMS (ESI) calculé pour [$\text{M} + \text{H}^+$] = 316.1701 ; mesuré = 316.1700

Benzhydrylidène-1-(3-méthoxyphényl)éthylidèneamine **132**



A une solution de la 3'-méthoxyacétophénone (1.3 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) et de la diphenylméthanamine (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans du benzène (20 mL) est additionnée une spatule d'APTS (91.4 mg, 0.5 mmol, 0.05 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 3 semaines. Le milieu prend alors une couleur jaune et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le produit précipite lentement sous la forme de cristaux blancs. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **132** est obtenue sous forme de cristaux blancs (1.4 g, 4.3 mmol).

Rendement en produit cristallisé = 43 % (configuration *E* majoritaire >99/1)

CCM : $R_f = 0.21$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4)

Point de fusion : 53.2-53.4°C

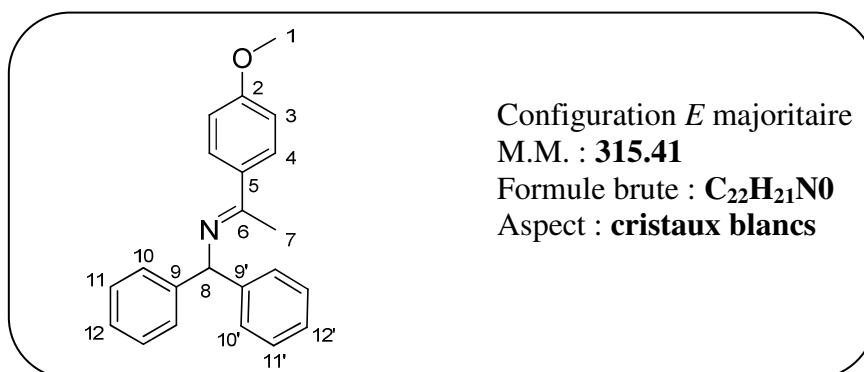
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.57-7.54 (m, 1H, H^{Ar}), 7.50-7.45 (m, 4H, H^{Ar}), 7.34 -7.26 (m, 6H, H^{Ar}) , 7.23-7.18 (m, 2H, H^{Ar}), 6.98- 6.93 (m, 1H, H^{Ar}), 5.86 (s, 1H, H¹⁰), 3.87 (s, 3H, H¹⁷), 2.30 (s, 3H, H⁹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 163.4, 159.6, 144.9, 142.9, 129.3, 128.6, 127.7, 126.9, 121.7, 115.2, 112.7, 68.5 (C¹⁰) 55.4 (C⁷), 16.2 (C⁹).

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 316.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 316.1701 ; mesuré = 316.1690

Benzhydrylidène-1-(4-méthoxyphényl)éthylidèneamine **133**



A une solution de la 4'-méthoxyacétophénone (1.3 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans du toluène (20 mL) est ajoutée la diphénylméthanamine (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 96 h. Le milieu prend alors une couleur marron et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le produit précipite lentement sous la forme de cristaux blancs. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **133** est obtenue sous forme de fins cristaux blancs (2.0 g, 6.5 mmol).

Rendement en produit cristallisé = 60 % (configuration *E* majoritaire > 99/1)

CCM : $R_f = 0.15$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4) U.V. et *p*-anisaldéhyde

Point de fusion : 102.6-103.1°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.95 (dl, 2H, $J = 8.9$ Hz, H^{Ar}), 7.49 (dl, 4H, $J = 7.3$ Hz, H^{Ar}), 7.31 (t, 4H, $J = 7.4$ Hz, H^{Ar}), 7.22 (tl, 2H, $J = 7.4$ Hz, H^{Ar}), 6.91 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H^{Ar}), 5.87 (s, 1H, H⁸), 3.85 (s, 3H, H¹), 2.30 (s, 3H, H⁷).

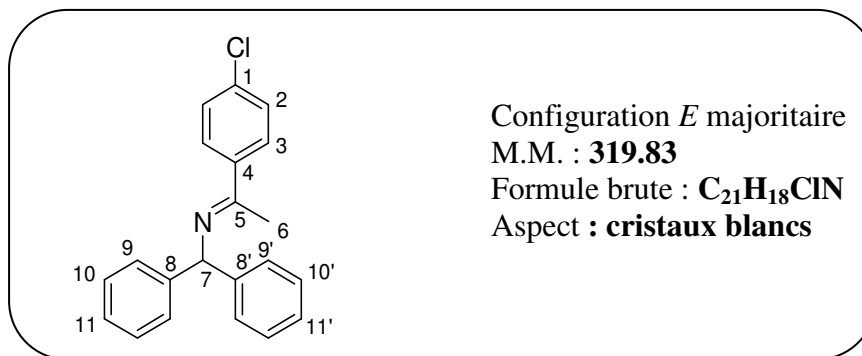
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 163.8, 161.0, 145.2, 134.0, 128.6, 128.5, 127.7, 126.8, 113.5, 68.3 (C⁸), 24.6 (C¹), 15.8 (C⁷).

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 3081, 3026, 2973, 2936, 2887, 2838, 2059, 1974, 1953, 1890, 1809, 1678, 1628, 1601, 1506, 1493, 1463, 1413, 1376, 1298, 1256, 1168, 1115, 1075, 1024, 967, 908, 863, 832, 806, 757, 744, 698, 645, 624, 611, 570, 553.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 316.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 316.1701 ; mesuré = 316.1690

Benzhydryl-1-(4-chloro-phényl)éthylidèneamine **134**



A une solution de la 4'-chloroacétophénone (1.3 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) et de la diphénylméthanamine (1.7 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans du benzène (20 mL) est additionnée de l'APTS (91.4 mg, 0.5 mmol, 0.05 éq.). Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est ensuite placé au reflux pendant 3 semaines. Le milieu prend une couleur jaune et est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Le produit précipite lentement sous la forme de cristaux blancs. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **134** est obtenue sous forme de fins cristaux blancs (1.9 g, 5.9 mmol).

Rendement en produit cristallisé = 59 % (configuration *E* majoritaire > 99/1)

CCM : $R_f = 0.21$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4)

Point de fusion : 76.8-77.0°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.91-7.87 (m, 2H, H³), 7.46-7.38 (m, 4H, H^{9-9'}), 7.38-7.35 (m, 2H, H²), 7.33-7.29 (m, 4H, H^{10-10'}), 7.23-7.19 (m, 2H, H^{11-11'}), 5.85 (s, 1H, H⁷), 2.30 (s, 3H, H⁶).

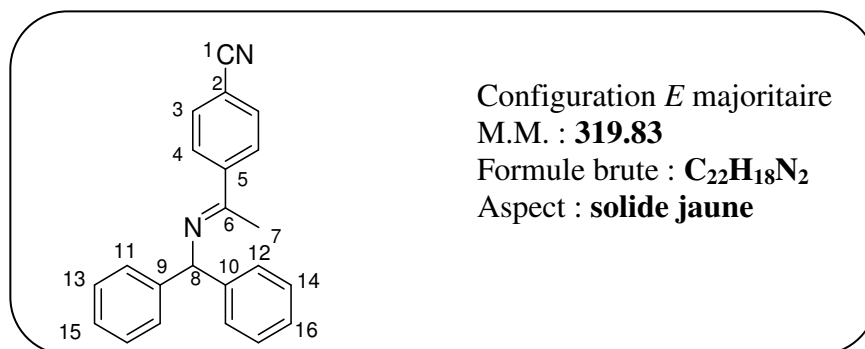
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 163.3 (C⁵), 144.7 (C^{8-8'}), 139.6 (C¹), 135.8 (C⁴), 128.6 (C^{2-10-10'}), 128.4 (C³), 127.6 (C^{9-9'}), 126.9 (C^{11-11'}), 68.6 (C⁷), 16.0 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3083, 3062, 3025, 2871, 2284, 1945, 1922, 1801, 1666, 1634, 1587, 1561, 1489, 1450, 1393, 1369, 1296, 1281, 1260, 1238, 1196, 1170, 1092, 1071, 1048, 1030, 1007, 923, 910, 864, 831, 772, 737, 699, 671, 641, 606, 570.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 320.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 320.1206 ; mesuré = 320.1208

4-(1-Benzhydryliminoéthyl)benzonitrile **135**



A une solution de la 4-acétylbenzonitrile (726 mg, 5.0 mmol, 1.0 éq.) dans du toluène (38 mL) sont additionnés de la diphenylméthanamine (2.6 mL, 15.0 mmol, 3.0 éq.) puis du tétrachlorure de titane (540 μ L, 5.0 mmol, 1.0 éq.). Le ballon surmonté d'un montage de Dean-Stark et d'un réfrigérant est placé au reflux pendant la nuit. Le milieu est laissé revenir à température ambiante et est filtré sur célite. De l'eau est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orange obtenue est distillée à l'aide d'un four à boules ($T = 100^{\circ}\text{C}$) relié à une pompe à palettes. L'imine **135** est obtenue sous forme d'une poudre jaune (954 mg, 3.0 mmol).

Rendement = 59 % (Produit majoritaire *E*)

CCM : $R_f = 0.28$ (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

Point de fusion : $108.1\text{-}109.4^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 8.04$ (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H^4), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H^3), 7.44 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz, H^{11-12}), 7.33 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H^{13-14}), 7.23 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H^{15-16}), 5.88 (s, 1H, H^8), 2.34 (s, 3H, H^7).

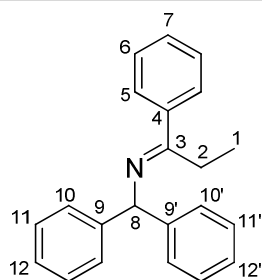
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 163.0$, 145.0, 144.3, 132.2, 128.7, 127.7, 127.6, 127.1, 118.2, 113.2, 68.9 (C^8), 16.1 (C^7).

IR (KBr, ν en cm^{-1}) = 3403, 3086, 3060, 3032, 2873, 2358, 2320, 2224, 1953, 1920, 1811, 1671, 1631, 1600, 1555, 1493, 1453, 1402, 1371, 13087, 1273, 1194, 1180, 1157, 1115, 1072, 1028, 1001, 962, 911, 867, 854, 835, 755, 744, 701, 640, 624, 613, 577, 535, 517.

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 320.2$

HRMS (ESI) calculé pour $[\text{M} + \text{H}^+] = 320.1148$; mesuré = 320.1158

Benzhydryl-1-phénylpropylidèneamine **136**



Configuration *E* majoritaire

M.M. : **299.41**

Formule brute : **C₂₂H₂₁N**

Aspect : **solide jaune**

La propiophénone (0.9 mL, 7.0 mmol, 1.0 éq.) et la diphenylméthanamine (4.7 mL, 27.0 mmol, 4.0 éq.) sont dissoutes dans du toluène anhydre (50 mL). Du tétrachlorure de titane (0.7 mL, 7.0 mmol, 1.0 éq.) est ajouté au milieu. Le montage surmonté d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est placé au reflux pendant 26 h. Le milieu est laissé revenir à température ambiante avant d'être filtré sur célite. De l'eau distillée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et sont lavées trois fois avec de l'eau distillée, sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orange obtenue est distillée au four à boules (T = 100°C). L'imine **136** est obtenue sous forme d'une poudre jaune (2.0 g, 6.7 mmol).

Rendement = 94 % solide jaune (configuration *E* majoritaire 63/37)

CCM : $R_f = 0.39$ (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

Point de fusion : 64.8-66.1°C

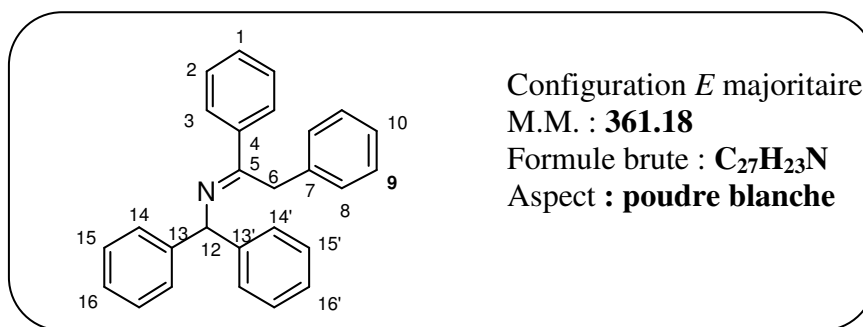
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.98-7.96 & 7.50- 7.19 (m, 15H, H^{Ar}), 5.96 (*E*) & 5.48 (*Z*) (s, 1H, CH), 2.85 (*E*) (q, 2H, *J* = 7.7 Hz, H²) & 2.68 (*Z*) (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, H²), 1.22 (*Z*) (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H¹) & 1.05 (*E*) (t, 3H, *J* = 7.7 Hz, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 168.8, 168.8, 145.0, 144.8, 139.7, 138.7, 129.5, 129.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.5, 127.5, 127.2, 126.6, 126.6, 126.2, 69.1, 67.7, 26.9, 22.1, 11.9, 10.6.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3081, 3060, 3023, 2966, 2931, 2890, 1948, 1894, 1801, 1765, 1626, 1597, 1576, 1490, 1447, 1379, 1319, 1283, 1269, 1224, 1160, 1087, 1065, 1046, 1027, 1000, 925, 912, 842, 774, 760, 741, 693, 646, 626, 610, 558, 538.

MS (ESI) *m/z* [M + H⁺] = 300.2

(E)-N-(1,2-Diphényléthylidène)-1,1-diphénylméthanamine 137



La diphénylméthanamine (2 mL, 12.0 mmol, 1.0 éq.) et la phénylacétophénone (2.3 g, 11.0 mmol, 1.0 éq.) sont dissoutes dans du toluène (12 mL). Le montage équipé d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant est placé au reflux pendant 42 h. Le milieu est laissé revenir à température ambiante et le solvant est évaporé sous vide. L'huile visqueuse orangée obtenue est reprise dans de l'éthanol anhydre. Un solide blanc précipite lentement et est ensuite filtré et séché sous vide. Cette opération est répétée plusieurs fois. L'imine **137** est obtenue sous forme d'une poudre blanche (2.8 g, 9.6 mmol).

Rendement = 80 %

CCM : $R_f = 0.53$ (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.02 – 8.01 (m, 2H, H^{Ar}), 7.51-7.11 (m, 16H, H^{Ar}), 6.88-6.84 (m, 2H, H^{Ar}), 5.97 et 5.37 (s, 2H, H⁷), 4.24 et 4.05 (s, H, H¹²).

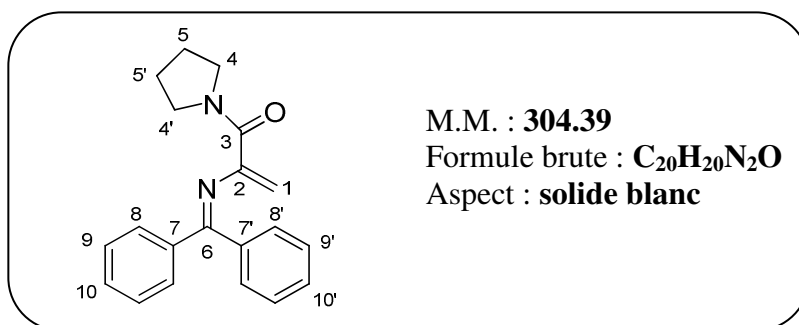
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 170.2, 165.1, 144.8, 144.6, 140.4, 136.6, 129.8, 129.6, 128.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 127.7, 127.7, 127.7, 126.8, 126.7, 126.6, 126.5, 69.6, 68.8, 49.4, 35.5.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3428, 3082, 3060, 3027, 2942, 2880, 1959, 1811, 1662, 1624, 1598, 1574, 1492, 1448, 1385, 1313, 1271, 1220, 1173, 1155, 1075, 1062, 1028, 1000, 929, 909, 864, 839, 785, 761, 744, 730, 695, 651, 632, 592, 560, 525.

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 362.3

4.4.4 Synthèse de 2-azadiènes

2-(Diphénylméthylèneamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)prop-2-èn-1-one **77**



L'imine **69** (306 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (10 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1 M d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre (3.3 mL, 3.3 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 126 h à température ambiante. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orangeâtre obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine basique (cyclohexane/AcOEt : 9 /1). L'azadiène **77** obtenu précipite lentement dans l'éthanol sous forme d'une poudre blanche (243.1 mg, 0.8 mmol).

Rendement (avant précipitation) = 80 %

CCM : $R_f = 0.26$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1)

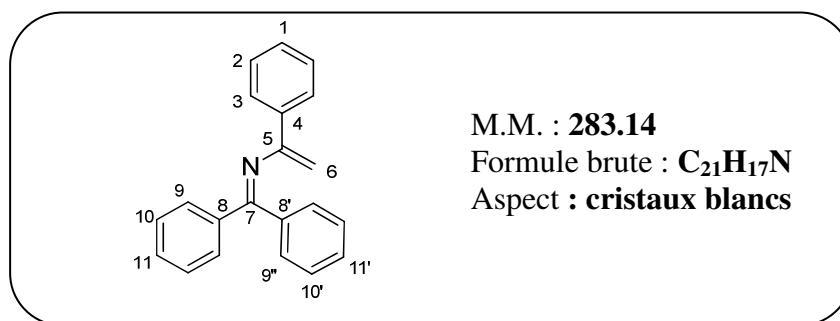
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.68-7.63(m, 2H, H^{Ar}), 7.46-7.30 (m, 8H, ^{Ar}), 4.94 (s, 1H, H¹), 4.70 (s, 1H, H¹), 3.53-3.49 (m, 2H, H^{4ou4'}), 3.31-3.27 (m, 2H, H^{4ou4'}), 1.81-1.71 (m, 4H, H^{5et 5'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 169.1, 166.1, 151.5, 139.2, 136.2, 132.6, 131.0, 130.2, 129.5, 129.2, 129.0, 128.4, 128.3, 128.1, 126.1, 105.8, 48.9, 46.0, 26.4, 24.2.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 305.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 305.1649 ; mesuré = 305.1647

N*-(Diphénylméthylène)-1-phényléthénamine **139*



L'imine **130** (301.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (9.5 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1M d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre (3.3 mL, 3.3 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 91 h à température ambiante. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 4 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orange obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (96/4 cyclohexane/EtOAc + 4 % de NEt₃). L'azadiène **139** obtenu est une poudre blanche (240, 6 mg, 0.8 mmol).

Rendement = 76 %

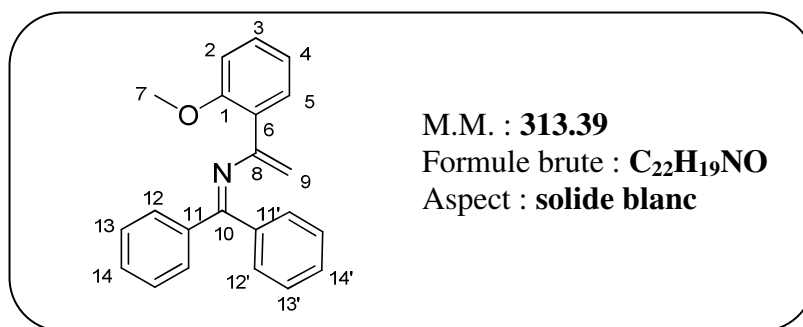
CCM : $R_f = 0.38$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4) + 4 % NEt₃ (Vol %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.80-7.76 (m, 2H, H^{Ar}), 7.53-7.51 (m, 2H, H^{Ar}), 7.49-7.27 (m, 9H, H^{Ar}), 7.13-7.10 (m, 2H, H^{Ar}), 4.82 (s, 1H, H⁶), 4.14 (s, 1H, H⁶).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.7, 154.8, 139.4, 138.3, 136.2, 130.8, 129.4, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 125.7, 95.9 (C⁶).

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 284.1

Benzhydrylidène-1-(2-méthoxyphényl)vinylamine **141**



L'imine **131** (200 mg, 0.6 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (6.3 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1M d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre (2 mL, 2 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 46 h à température ambiante. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le solide blanchâtre obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (96/4 cyclohexane/EtOAc + 4 % de NEt₃). L'azadiène **141** obtenu est une poudre blanche (0.1 mmol).

Rendement = 23 %

CCM : $R_f = 0.46$ (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.80-7.77 (m, 2H, H^{Ar}), 7.48-7.45 (m, 2H, H^{Ar}), 7.43-7.39 (m, 1H, H^{Ar}), 7.35-7.29 (m, 3H, H^{Ar}), 7.24-7.22 (m, 1H, H^{Ar}), 7.15-7.13 (m, 1H, H^{Ar}), 6.87-6.83 (m, 2H, H^{Ar}), 4.84 (s, 1H, H⁹), 4.17 (s, 1H, H⁹), 3.82 (s, 3H, H⁷).

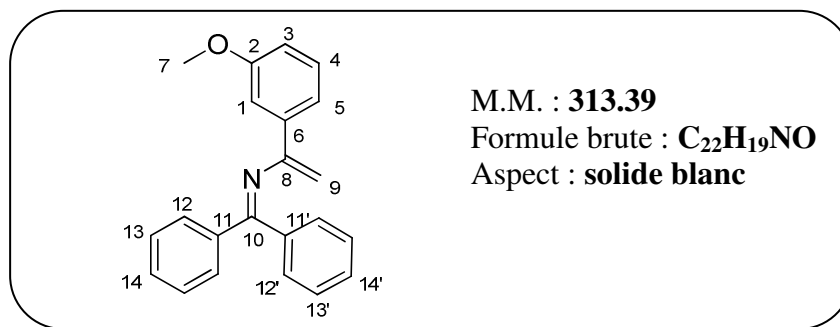
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.7 (C¹⁰), 159.6, 154.6, 139.8, 139.3, 136.1, 132.6, 130.8, 130.2, 129.4, 128.4, 128.3, 127.9, 118.3, 113.4, 111.5, 96.2 (C⁹), 55.4 (C⁷).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3052, 3021, 2965, 2929, 2837, 2046, 1960, 1901, 1820, 1660, 1622, 1604, 1569, 1509, 1443, 1414, 1312, 1291, 1249, 1178, 1150, 1121, 1094, 1073, 1028, 998, 966, 938, 834, 812, 788, 770, 746, 700, 670, 647, 615, 579, 553.

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 314.1

HRMS (ESI) calculé pour [M + H]⁺ : 314.1545; mesuré = 314.1536

Benzhydrylidène-1-(3-méthoxyphényl)vinylamine 143



L'imine **132** (301.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (9.5 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1 M d'hydrure de sodium dans du DMF anhydre (3.3 mL, 3.3 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 91 h à température ambiante. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 4 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orange obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (96/4 cyclohexane/EtOAc + 4% de NEt_3). L'azadiène **143** obtenu est une poudre blanche (0.8 mmol).

Rendement = 80 %

CCM : $R_f = 0.38$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4) + 4 % NEt_3 (Vol %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : δ = 7.80-7.77 (m, 2H, H^{Ar}), 7.48-7.45 (m, 2H, H^{Ar}), 7.43-7.39 (m, 1H, H^{Ar}), 7.35-7.29 (m, 3H, H^{Ar}), 7.24-7.22 (m, 2H, H^{Ar}), 7.15-7.13 (m, 1H, H^{Ar}), 6.87-6.83 (m, 2H, H^{Ar}), 4.84 (s, 1H, H^9), 4.17 (s, 1H, H^9), 3.82 (s, 3H, H^7).

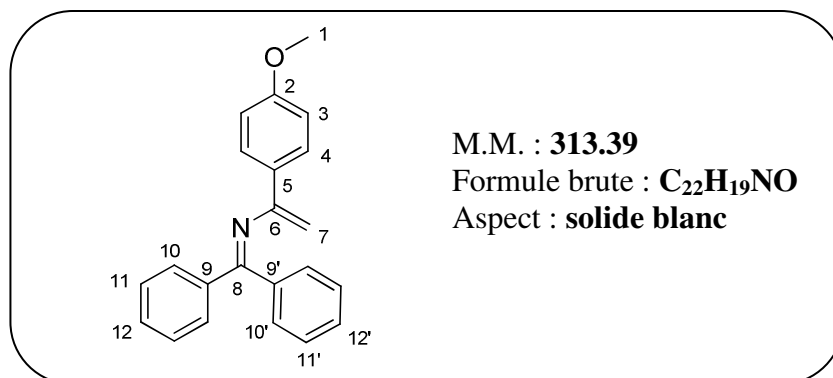
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.7 (C¹⁰), 159.6, 154.6, 139.8, 139.3, 136.1, 132.6, 130.8, 130.2, 129.4, 128.4, 128.3, 127.9, 118.3, 113.4, 111.5, 96.2 (C⁹), 55.4 (C⁷).

IR (KBr, ν en cm^{-1}) = 3052, 3021, 2929, 2837, 2695, 2046, 1960, 1901, 1820, 1660, 1622, 1604, 1569, 1509, 1443, 1414, 1312, 1291, 1246, 1178, 1150, 1121, 1094, 1073, 1028, 998, 966, 938, 834, 812, 788, 770, 746, 700, 670, 647, 615, 579, 553.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 314.1

HRMS (ESI) calculé pour $[M + H^+] = 314.1545$; mesuré = 314.1546

Benzhydrylidène-1-(4-méthoxyphényl)vinylamine **144**



L'imine **133** (200 mg, 0.6 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (6.3 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1 M d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre (2 mL, 2.0 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 46.5 h à température ambiante. De l'eau glacée est ajoutée au milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le solide blanchâtre obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (96/4 cyclohexane/EtOAc + 4 % de NEt₃).

L'azadiène **144** obtenu est une poudre blanche (0.4 mmol).

Rendement = 65 %

CCM : $R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc : 9/1) + 5 % NEt₃ (Vol %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.79- 7.75 (m, 2H, H^{Ar}), 7.46-7.44 (m, 3H, H^{Ar}) , 7.42-7.38 (m, 2H, H^{Ar}), 7.34-7.27 (m, 3H, H^{Ar}), 7.13-7.09 (m, 2H, H^{Ar}), 6.86-6.82 (m, 2H, H^{Ar}), 4.70 (s, 1H, H⁷), 4.03 (s, 1H, H⁷), 3.80 (s, 3H, H¹).

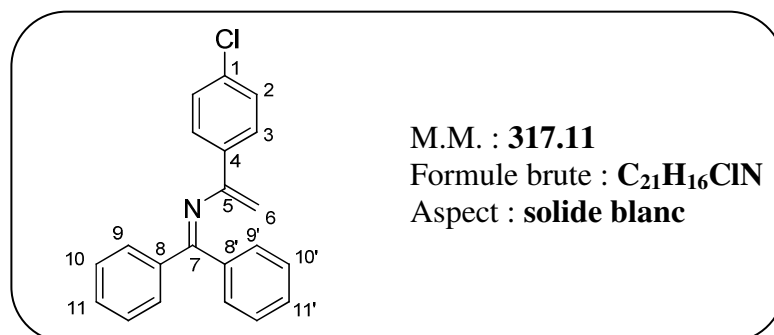
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, □ en ppm) : δ = 167.5 (C⁸), 159.6, 154.4, 139.4, 136.2, 130.9, 130.8, 130.2, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 126.9, 113.7, 94.0 (C⁷), 55.4 (C¹).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3052, 3021, 2965, 2929, 2837, 2046, 1960, 1901, 1820, 1660, 1622, 1604, 1569, 1509, 1443, 1414, 1312, 1291, 1249, 1178, 1150, 1121, 1094, 1073, 1028, 998, 966, 938, 834, 812, 788, 770, 746, 700, 670, 647, 615, 579, 553.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 314.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 314.1545; mesuré = 314.1547

Benzhydrylidène-1-(4-chlorophényl)vinylamine **145**



L'imine **134** (81 mg, 0.3 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du DMF anhydre (2.9 mL). Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une suspension à 1M d'hydruure de sodium dans du DMF anhydre (940 µL, 0.9 mmol, 3.3 éq.) est additionnée dans le milieu. Le milieu est laissé sous agitation pendant 126 h à température ambiante. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le solide jaunâtre obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (96/4 cyclohexane/AcOEt). L'azadiène **145** obtenu est une poudre blanche (0.2 mmol).

Rendement = 55 %

CCM : $R_f = 0.37$ (cyclohexane/EtOAc : 96/4) + 4 % NEt₃ (Vol %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.78-7.76 (m, 2H, H^{Ar}), 7.49-7.25 (m, 10H, H^{Ar}), 7.09-7.07 (m, 2H, H^{Ar}), 4.79 (s, 1H, H⁶), 4.15 (s, 1H, H⁶).

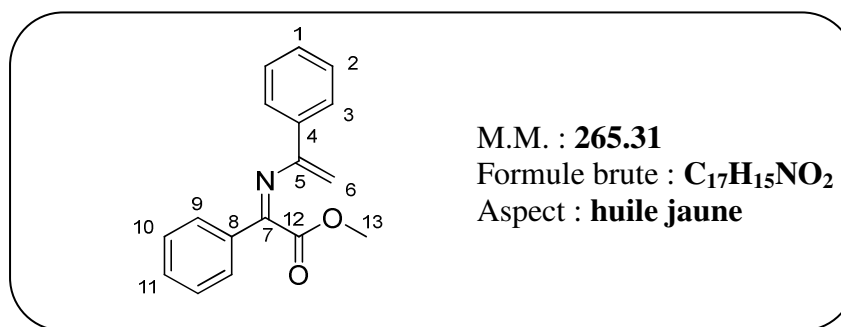
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 168.2, 153.8, 139.1, 136.7, 136.1, 133.9, 131.0, 129.4, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 126.9, 96.4 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3054, 3027, 2924, 2854, 1961, 1909, 1823, 1783, 1711, 1624, 1594, 1573, 1487, 1444, 1396, 1311, 1285, 1259, 1179, 1157, 1114, 1095, 1027, 1009, 966, 932, 908, 840, 779, 768, 744, 698, 654, 628, 608, 576.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 318.2

HRMS (ESI) calculé pour [M + H⁺] = 318.1050; mesuré = 318.1051
320.1021 320.1046

(Z)-2-Phényl-2-(1-phénylvinylimino)acétate de méthyle 153



L'imine **138** (141 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.) est dissoute dans du THF distillé (5.3 mL) refroidi à -20°C. Le ballon est successivement relié au vide puis à un ballon rempli d'air sec ; l'opération est renouvelée trois fois. Une solution de *tert*-butylate de potassium à 1 M dans le THF distillé (525 mL, 0.5 mmol, 1.0 éq.) est ensuite ajoutée au milieu. La solution incolore devient marron. Le milieu est laissé sous agitation pendant 26 h. Après ce temps, la solution est devenue de couleur jaune. De l'eau glacée est versée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié à l'aide d'un combi flash Rf Télédynne ISCO avec une phase amine RediSep Rf (gradient cyclohexane/AcOEt). L'azadiène **153** obtenu est une huile jaune (31.6 mg, 0.1 mmol).

Rendement = 23 %

CCM : R_f = 0.20 (cyclohexane/EtOAc : 95/ 5)

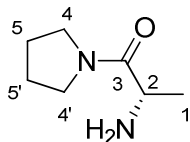
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.91-7.87 (m, 2H, H^{Ar}), 7.57-7.30 (m, 8H, H^{Ar}), 4.99 (s, 1H, H⁶), 4.57 (s, 1H, H⁶), 3.79 (s, 3H, H¹³).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 165.1, 158.8, 155.3, 133.4, 132.5, 131.7, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 125.8, 95.6 (C⁶), 51.8 (C¹³).

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 266.1

4.4.5 Synthèse d' α -amino amides

(S)-2-Amino-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one **82**



M.M. : **142.20**

Formule brute : **C₇H₁₄N₂O**

Aspect : **huile jaune**

A une solution de *N*-Boc-amino amide **81** (1.0 g, 4.0 mmol, 1.0 éq.) dans le dichlorométhane (6 mL) est ajoutée une solution d'acide trifluoroacétique (4 mL) dans le dichlorométhane (6 mL). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 h à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est repris dans une solution d'ammoniaque à 28 %. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques collectées sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

L'huile jaune obtenue ne nécessite pas de purification supplémentaire (357 mg, 2.5 mmol).

Rendement = 63 %

Référence : Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 460.

CCM : R_f = 0,0 (cyclohexane/EtOAc : 5/1) U.V. + ninhydrine

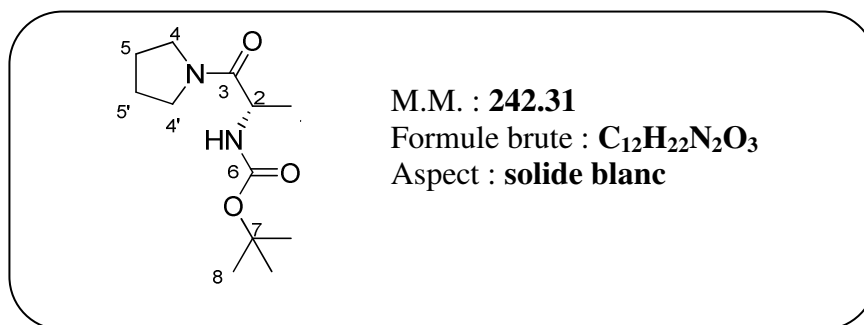
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 3.75-3.60 (m, 1H, H⁴ ou H^{4'}), 3.47-3.36 (m, 3H, H⁴ et H^{4'}), 2.19-2.10 (l, 2H, NH₂), 2.05-1.82 (m, 4H, H⁴ et H^{4'}), 1.26 (d, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 174.6 (C³), 48.8 (C²), 45.8 (C⁴), 45.8 (C^{4'}), 26.3 (C⁵ ou C^{5'}), 24.2 (C⁵ ou C^{5'}), 21.2 (C¹).

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 3422, 2974, 2879, 2147, 1625, 1458, 1443, 1374, 1343, 1256, 1229, 1190, 1166, 1131, 1113, 1074, 1040, 1021, 960, 917, 884, 851, 767, 743, 691, 637, 637, 610

MS (ESI) m/z [[M + H⁺]] = 143.2

(S)-tert-Butyl-1-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-ylcarbamate 81



A une solution de l'amino amide **82** (1.9 g, 10.0 mmol, 1.0 éq.) dans le dichlorométhane (60 mL) refroidie à -15°C est ajoutée la *N*-méthylmorpholine (1100 µL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) suivie du chloroformate d'isobutyle (1300 µL, 10 mmol, 1.0 éq.). Après 20 minutes d'agitation à -15°C est ajoutée la solution de pyrrolidine (830 µL, 10 mmol, 1.0 éq.) dans le dichlorométhane (20 mL). Le mélange est agité pendant 2 h à -15°C et est laissé revenir à température ambiante. Après 1 h 30 à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1 N. La phase organique est lavée trois fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 1 N, 3 fois avec une solution de carbonate de sodium saturée, avec de la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

Le solide blanc obtenu ne nécessite pas de purification supplémentaire (2.39 g).

Rendement : quantitatif.

Référence : Stöckel-Maschek, A. ; Mrestani-Klaus, C. ; Stiebitz, B.; Demuth, H.-U.; Neubert, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1479, 15.

CCM : $R_f = 0.26$ (cyclohexane/EtOAc : 5/1) U.V.+ ninhydrine

Point de fusion : 66.7-69.2°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 5.46 (dl, 1H, NH), 4.42 (qt, 1H, H²), 3.62-3.36 (m, 4H, H^{4et4'}), 1.99-1.81 (m, 4H, H^{5et5'}), 1.42 (s, 9H, H⁸), 1.29 (d, 3H, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 171.39 (C=O), 155.28 (C=O), 79.5 (C⁷), 48.0 (C²), 46.4 (C⁴ ou C^{4'}), 46.1 (C⁴ ou C^{4'}), 28.5 (C⁸), 26.2 (C⁵ ou C^{5'}), 26.2 (C⁵ ou C^{5'}), 18.8 (C¹).

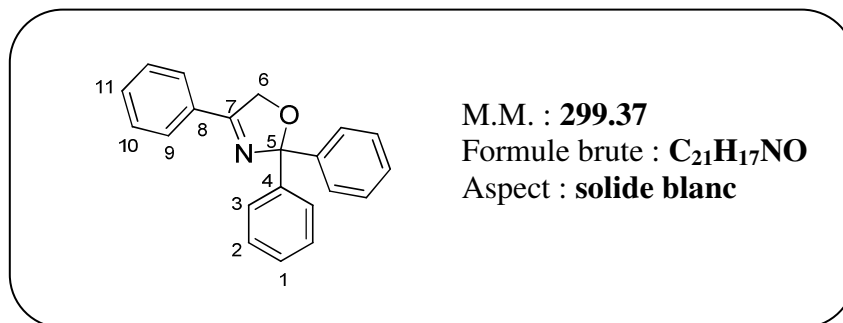
IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 3424, 3305, 2977, 2934, 2878, 2284, 2127, 1709, 1640, 1500, 1454, 1391, 1366, 1342, 1290, 1249, 1169, 1093, 1056, 1026, 983, 955, 915, 866, 780, 742, 671, 584.

[α]_D = -25.6 (c = 0.9, EtOH, 20°C)

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 243.2

4.4.6 Description d'1,3-oxazolines

2,2,4-Triphényl-2,5-dihydrooxazole 140



Produit secondaire de la formation du 2-azadiène **139**

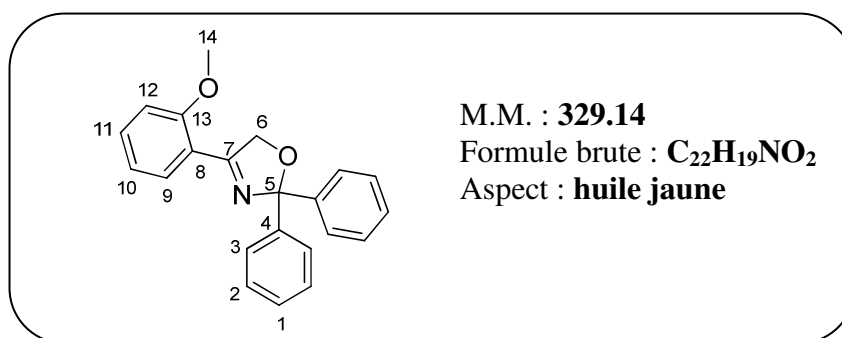
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.87-7.87 (m, 2H, H⁹), 7.61-7.57 (m, 4H, H³), 7.49-7.42 (m, 3H, H¹⁰⁻¹¹), 7.36-7.31 (m, 4H, H²), 7.29-7.24 (m, 2H, H¹), 5.19 (s, 2H, H⁶).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 166.9 (C⁷), 144.2 (C⁴), 131.7 (C¹¹), 131.1 (C⁸), 128.9 (C¹⁰), 128.3 (C²), 128.2 (C⁹), 127.8 (C¹), 128.4 (C³), 113.9 (C⁵), 74.2 (C⁶).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3058, 3027, 2925, 2850, 2603, 2359, 1817, 1726, 1662, 1632, 1578, 1550, 1531, 1490, 1446, 1363, 1313, 1285, 1230, 1209, 1065, 1028, 963, 941, 910, 869, 799, 758, 692, 643, 561, 535.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 300.2

4-(2-Méthoxyphényl)-2,2-diphényl-2,5-dihydrooxazole 142



Produit secondaire de la formation du 2-azadiène **141**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.31(dd, 1H, H^{Ar}, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz), 7.61-7.57 (m, 4H, H^{Ar}), 7.46-7.41 (m, 1H, H^{Ar}), 7.35-7.31 (m, 4H, H^{Ar}), 7.28-7.24 (m, 3H, H^{Ar}), 7.36-7.31 (m, 4H, H^{Ar}), 7.29-7.24 (m, 2H, H^{Ar}), 7.04 (tl, 1H, H^{Ar}, *J* = 7.3 Hz), 6.92 (d, 1H, H^{Ar}, *J* = 7.8 Hz), 5.17 (s, 2H, H⁶), 3.84 (s, 3H, H¹⁴).

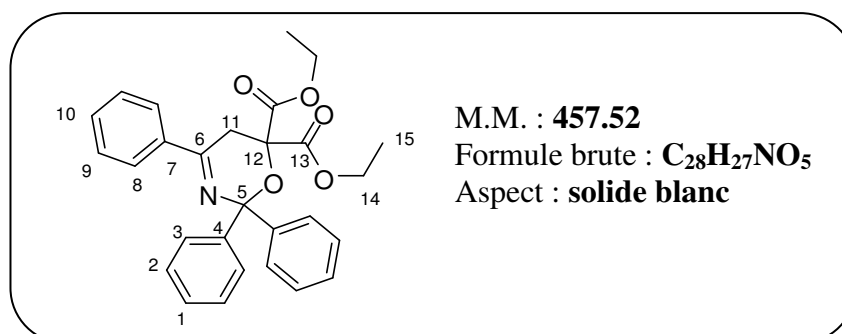
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 166.3, 158.7, 144.4, 132.7, 130.5, 128.0, 127.4, 126.2, 120.9, 120.4, 111.2, 110.9, 77.0, 55.4.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3058, 3027, 2925, 2850, 2603, 2359, 1817, 1726, 1662, 1632, 1578, 1550, 1531, 1490, 1446, 1363, 1313, 1285, 1230, 1209, 1065, 1028, 963, 941, 910, 869, 799, 758, 692, 643, 561, 535.

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 330.2

4.4.7 Cycloaddition à partir de l'azadiène 130

2,2,4-Triphényl-2H-1,3-oxazine-6,6(5H)-dicarboxylate de diéthyle 170



Le 2-azadiène **139** (170 mg, 0.6 mmol, 1.0 éq.) et le cétomalonate de diéthyle (92 µL, 0.6 mmol, 1.0 éq.) sont dissous dans du THF (12 mL). Le montage surmonté d'un réfrigérant à boules est placé au reflux pendant la nuit. Après 15 h, le chauffage est arrêté et le solvant est évaporé. L'huile marron obtenue est ensuite reprise dans l'éthanol anhydre. Le produit précipite sous forme d'un solide blanc qui est filtré et séché sous vide. La 5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine **170** obtenue est une poudre blanche (92.1 mg, 0.2 mmol).

Rendement = 37 %

Référence : *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2685-2688.

CCM : $R_f = 0.27$ (cyclohexane/EtOAc : 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.01-8.04 (m, 2H, H⁸), 7.72 (d, 2H, H³), 7.48-7.46 (m, 3H, H⁹⁻¹⁰), 7.24 (t, 4H, H²), 7.21 (t, 2H, H¹), 3.99-3.96 (m, 2H, H¹⁴), 3.81-3.73 (m, 2H, H¹⁴), 3.08 (s, 2H, H¹¹), 1.13 (t, 6H, H¹⁵).

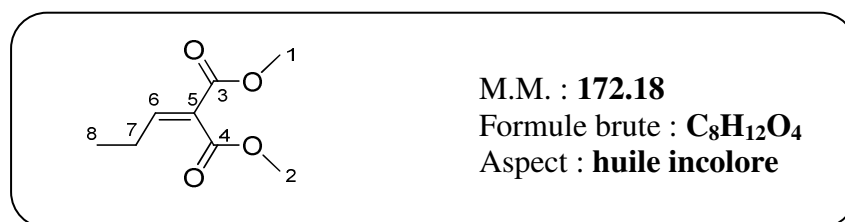
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 168.3 (C=O), 159.3 (C=N), 145.1 (C⁴), 138.1 (C⁷), 130.8 (C¹⁰), 128.6 (C⁹), 127.9 (C³), 127.1 (C¹), 127.3 (C²), 126.7 (C⁸), 92.4 (C⁵), 76.8 (C¹²), 62.1 (C¹⁴), 29.1 (C¹¹), 13.9 (C¹⁵).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 2456, 3085, 3060, 3027, 2981, 2938, 2318, 1976, 1763, 1737, 1651, 1600, 1580, 1550, 1533, 1491, 1448, 1422, 1391, 1363, 1284, 1248, 1217, 1177, 1156, 1089, 1059, 1016, 984, 943, 909, 853, 787, 753, 702, 647, 618, 584, 562.

MS (ESI) m/z [M + Na⁺] = 480.3

4.4.8 Synthèse d'alkylidènemalonates de dialkyle

2-Propylidènemalonate de diméthyle **208**



A une solution de TiCl_4 (2.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diméthyle (1.14 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis du propionaldéhyde (720 μL , 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 60 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (3.3 mL, 40.0 mmol, 4.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO_3 (3.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit **208** est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement = 18 %

CCM : $R_f = 0.41$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1)

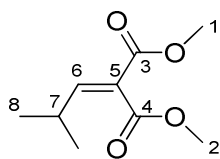
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 7.03$ (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H^6), 3.83 (s, 3H, H^1 ou H^2), 3.78 (s, 3H, H^1 ou H^2), 2.32 (qt, 2H, $J = 7.6$ Hz, H^7), 1.10 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, H^8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : $\delta = 165.9$ (C=O), 164.4 (C=O), 151.7 (C^6), 127.4 (C^5), 52.3 (C^1 ou C^2), 52.2 (C^1 ou C^2), 23.3 (C^7), 12.7 (C^8).

IR (NaCl, ν en cm^{-1}) = 1640 (C=O)

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 195.1$

2-(2-Méthylpropylidène)malonate de diméthyle **209**



M.M. : **186.09**

Formule brute : **C₉H₁₄O₄**

Aspect : **huile jaune**

A une solution de TiCl₄ (2.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diméthyle (1.14 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis de l'isobutyraldéhyde (0.9 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 40 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (3.3 mL, 40.0 mmol, 4.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO₃ (3.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit **209** est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement = 24 %

CCM : $R_f = 0.50$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1)

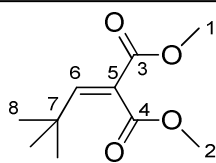
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 6.83$ (s, 1H, $J = 10.6$ Hz, H⁶), 3.83 (s, 3H, H¹ ou H²), 3.78 (s, 3H, H¹ ou H²), 2.72-2.62 (m, 1H, H⁷), 1.07 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H⁸).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : $\delta = 166.0$ (C=O), 164.5 (C=O), 155.8 (C⁶), 125.7 (C⁵), 52.3 (C¹ ou C²), 52.2 (C¹ ou C²), 29.5 (C⁷), 21.8 (C⁸), 21.8 (C⁸).

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 1640 (C=O)

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 209.1

2-(2,2-Diméthylpropylidène)malonate de diméthyle 210



M.M. : **200.10**

Formule brute : **C₁₀H₁₆O₄**

Aspect : **huile jaunâtre**

A une solution de TiCl₄ à 1M dans le dichlorométhane (20.0 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diméthyle (1.14 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis du néopentaaldéhyde (1.1 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 60 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (6.6 mL, 80.0 mmol, 8.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO₃ saturée (6.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaunâtre.

Rendement = 77 %

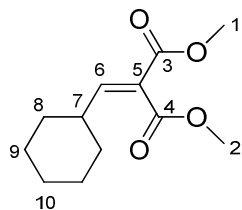
CCM : R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc : 95/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 6.92 (s, 1H, H⁶), 3.82 (s, 3H, H¹ ou H²), 3.77 (s, 3H, H¹ ou H²), 1.13 (s, 9H, H⁸).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.3 (C=O), 164.8 (C=O), 155.8 (C⁶), 124.4 (C⁵), 52.5 (C¹ ou C²), 52.2 (C¹ ou C²), 34.2 (C⁷), 28.7 (C⁸).

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 223.1

2-(Cyclohexylméthylène)malonate de diméthyle **211**



M.M. : **226.12**

Formule brute : **C₁₂H₁₈O₄**

Aspect : **huile incolore**

A une solution de TiCl₄ à 1M dans le dichlorométhane (20.0 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diméthyle (1.14 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis du cyclohexanecarboxaldéhyde (1.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 60 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (6.6 mL, 80.0 mmol, 8.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO₃ saturée (6.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit **211** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (904.1 mg, 4.0 mmol).

Rendement = 40 %

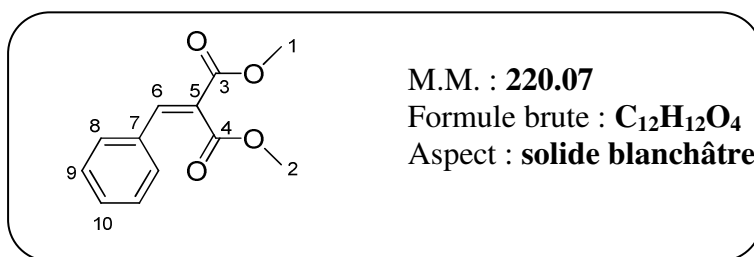
CCM : R_f = 0.51 (cyclohexane/EtOAc : 95/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 6.85 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H⁶), 3.83 (s, 3H, H¹ ou H²), 3.77 (s, 3H, H¹ ou H²), 2.43-2.31 (m, 1H, H⁷), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.34-1.11 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 166.0 (C=O), 164.6 (C=O), 154.5 (C⁶), 125.9 (C⁵), 52.2 (C¹ ou C²), 52.2 (C¹ ou C²), 39.0 (C⁷), 31.6 (C⁸ ou C⁹), 25.5 (C¹⁰), 25.0 (C⁸ ou C⁹).

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 249.2

2-Benzylidènemalonate de diméthyle 212



A une solution de TiCl₄ (2.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diméthyle (1.14 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis du benzaldéhyde (1.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 40 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (3.3 mL, 40.0 mmol, 4.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO₃ (3.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit **212** initialement sous forme d'une huile jaune prend l'apparence d'un solide blanchâtre (2.1 g, 9.5 mmol).

Rendement = 95 %

CCM : R_f = (cyclohexane/EtOAc : 1/1)

Point de fusion : point de fusion proche de t.a.

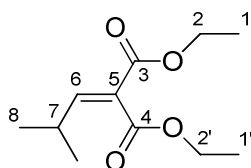
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.78 (s, 1H, H⁶), 7.44-7.28 (m, 5H, H^{Ar}), 3.87 (s, 6H, H¹)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 167.3 (C=O), 164.6 (C=O), 143.1, 132.9, 130.9, 129.5, 129.0, 125.6, 52.9 (C¹), 52.9 (C¹).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3417, 3062, 2998, 2950, 1767 (C=O), 1730 (C=O), 1618, 1575, 1495, 1447, 1393, 1383, 1361, 1285, 1221, 1193, 1116, 1028, 1005, 950, 922, 839, 802, 771, 735, 686, 650, 631, 577, 519.

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 243.1

2-(2-Méthylpropylidène)malonate de diméthyle **213**



M.M. : **214.12**

Formule brute : **C₁₁H₁₈O₄**

Aspect : **huile jaune**

A une solution de TiCl₄ (2.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 éq.) à 0°C dans le THF (15.0 mL) sont additionnés sous argon du malonate de diéthyle (1.52 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.) puis de l'isobutyraldéhyde (0.9 mL, 10.0 mmol, 1.0 éq.). Après 40 minutes d'agitation à 0°C, la pyridine est ajoutée (3.3 mL, 40.0 mmol, 4.0 éq.) au milieu. Celui-ci est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et est ensuite hydrolysé par une solution de NaHCO₃ (3.0 mL). Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit **213** est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement = 30 %

CCM : $R_f = 0.53$ (cyclohexane/EtOAc : 4/1)

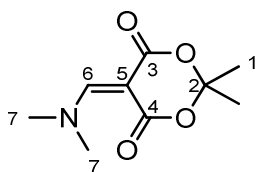
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 6.78 (d, 1H, H⁶, $J = 10.5$ Hz), 4.29 & 4.23 (2 q, 2x2H, H² et 2', $J = 7.1$ Hz), 2.72-2.65 (m, 1H, H⁷), 1.34-1.26 (m, 6H, H¹&1'), 1.07 (d, 6H, H⁸, $J = 6.6$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 165.6 (C=O), 164.1 (C=O), 154.8 (C⁶), 126.5 (C⁵), 61.2 (C²), 61.2 (C^{2'}), 29.4 (C⁷), 21.8 (C⁸), 14.0 (C¹), 14.0 (C^{1'}).

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) = 1640 (C=O)

MS (ESI) m/z [M + H⁺] = 215.2
[M + Na⁺] = 237.1

5-[(Diméthylamino)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **216**



M.M. : **199.20**

Formule brute : **C₉H₁₃NO₄**

Aspect : **cristaux blancs**

Une suspension de diméthylformamide diméthylacétal **215** (6.0 mL, 45.2 mmol, 1.0 éq.) et de méthylate de sodium (0.25 g, 4.8 mmol, 0.1 éq.) est préparée à 0°C dans le tétrahydrofurane (30 mL). Le milieu est laissé à 0°C pendant une heure.

Une solution d'acide de Meldrum (6.5 g, 45.2 mmol, 1.0 éq.) est préparée à 0°C dans le tétrahydrofurane (25 mL).

Cette solution est additionnée goutte à goutte sur la suspension de sel de sodium. A la fin de l'addition, le milieu a pris une coloration marron. Le milieu est laissé sous agitation pendant la nuit.

Le solvant est ensuite concentré sous vide et le résidu est dissous dans l'acétone puis filtré pour extraire le catalyseur. Les eaux mères sont reprises dans de l'acétone et triturées. Il y a alors précipitation de cristaux blancs. Ces cristaux sont filtrés et lavés avec un mélange acétone/diéthyl éther.

Rendement = 77 %

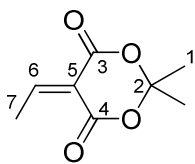
Référence : Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661.

Point de fusion : 124.6-125.1°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.13 (s, 1H, H⁶), 3.39 (s, 3H, H⁷), 3.31 (s, 3H, H⁷), 1.72 (s, 6H, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 160.9 (C=O), 160.9 (C=O) , 102.9, 84.2, 76.7, 48.7 (C⁷), 44.0 (C⁷), 26.6 (C¹).

5-Ethylidène-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 217



M.M. : **170.16**

Formule brute : **C₈H₁₀O₄**

Aspect : **solide jaune**

La 5-[(diméthylamino)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **216** (898.2 mg, 4.5 mmol, 1.0 éq.) est dissoute du tétrahydrofurane distillé (15 mL). Une solution du magnésien de bromure de méthyle à 1.4 M dans le tétrahydrofurane (3.5 mL, 4.9 mmol, 1.0 éq.) est additionnée goutte à goutte lentement. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 h à température ambiante puis est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique à 3 M (30 mL).

Le milieu est extrait trois fois avec du dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide jaune (770.1 mg, 4.5 mmol).

Rendement = quantitatif

Référence : Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661.

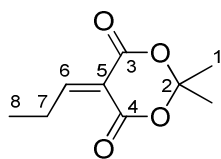
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.03 (q, 1H, H⁶, *J* = 7.5 Hz), 2.50 (d, 3H, H⁷, *J* = 7.5 Hz), 1.77 (s, 6H, H¹).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 163.7, 161.7, 159.8, 119.1, 104.8 (Cq), 27.6 (C¹), 17.6 (C⁷).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3467, 3056, 3001, 2980, 2939, 2593, 2378, 2317, 1758, 1734, 1627, 1428, 1394, 1382, 1355, 1287, 1227, 1206, 1092, 1033, 1014, 1001, 963, 924, 893, 878, 798, 686, 711, 643, 628.

MS (ESI) m/z [M - H⁺] = 168.9

2,2-Diméthyl-5-propylidène-1,3-dioxane-4,6-dione 218



M.M. : **184.19**

Formule brute : **C₉H₁₂O₄**

Aspect : **solide jaune**

La 5-[(diméthylamino)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **216** (900.2 mg, 4.5 mmol, 1.0 éq.) est dissoute du tétrahydrofurane distillé (15 mL). Une solution du magnésien de bromure d'éthyle à 1 M dans le tétrahydrofurane (4.8 mL, 4.8 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte, lentement. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 h à température ambiante puis est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique à 3 M (30 mL).

Le milieu est extrait trois fois avec du dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide jaune (830.2 mg, 4.5 mmol).

Rendement = quantitatif

Référence : Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661.

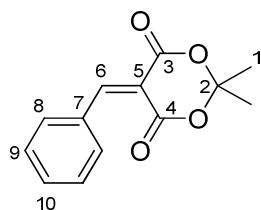
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 7.90 (t, 1H, H⁶, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (qt, 2H, H⁷, *J* = 7.5 Hz), 1.76 (s, 6H, H¹), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 169.9 (C=O), 161.8, 159.7, 117.6, 104.8, 27.6 (C¹), 24.6 (C⁷), 12.4 (C⁸).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3465, 2992, 2946, 2885, 1736, 1629, 1463, 1432, 1394, 1383, 1283, 1223, 1203, 1098, 1071, 1018, 1000, 928, 907, 890, 802, 688, 639.

MS (ESI) m/z [M - H⁺] = 182.9

5-Benzylidène-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 219



M.M. : **232.07**

Formule brute : **C₁₃H₁₂O₄**

Aspect : **cristaux blancs**

La 5-[(diméthylamino)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (600.2 mg, 3.0 éq., 1.0 éq.) est dissoute du tétrahydrofurane distillé (15 mL). Une solution du magnésien de bromure de phényle à 1 M dans le tétrahydrofurane (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 éq.) est additionnée goutte à goutte, lentement. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 h à température ambiante puis est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique à 3 M (30 mL).

Le milieu est extrait trois fois avec du dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le solide jaunâtre résiduel est recristallisé dans du diéthyl éther. Le produit est obtenu sous la forme de cristaux blancs (691.5 mg, 2.7 mmol).

Rendement = 91 %

Référence : Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661.

Point de fusion : 81.3-82.9 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 8.5 (s, 1H, H⁶), 8.04 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H⁸), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H¹⁰), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H⁹), 1.81 (s, 6H, H¹).

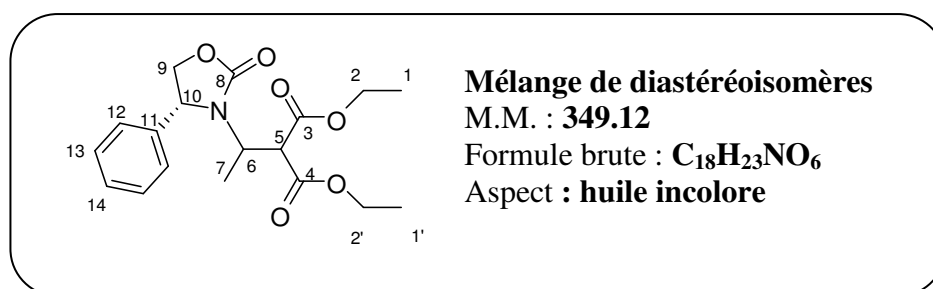
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : δ = 163.3, 159.8, 158.2, 133.7, 133.6, 131.8, 128.8, 114.9, 104.7, 27.7 (C¹).

IR (KBr, ν en cm⁻¹) = 3417, 3062, 2998, 2950, 1767 (C=O), 1730 (C=O), 1618, 1575, 1495, 1447, 1393, 1383, 1361, 1285, 1221, 1193, 1116, 1028, 1005, 950, 922, 839, 802, 771, 735, 686, 650, 631, 577, 519

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 234.1

4.4.9 Synthèse d'oxazolidinones *N*-alkylées

2-[1-((*R*)-2-Oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)éthyl]malonate de diéthyle **221**



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (224 mg, 1.4 mmol, 1.0 éq), l'éther couronne 18-C-6 (368 mg, 1.4 mmol, 1.0 éq.) et le *tert*-butylate de potassium (157 mg, 1.4 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (13.4 mL). La suspension blanche obtenue est laissée 20 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution d'éthylidènemalonate de diméthyle (250 µL, 1.0 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (2.6 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée lentement dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1.5 h.

La solution est hydrolysée par une solution de NH₄Cl saturée (4 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl (20 mL) saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (577 mg) est alors purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 1:4).

Le composé **221** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (552 mg, 1.4 mmol).

Rendement = 99 %, e.d. = 30 %.

CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/EtOAc : 3/2)

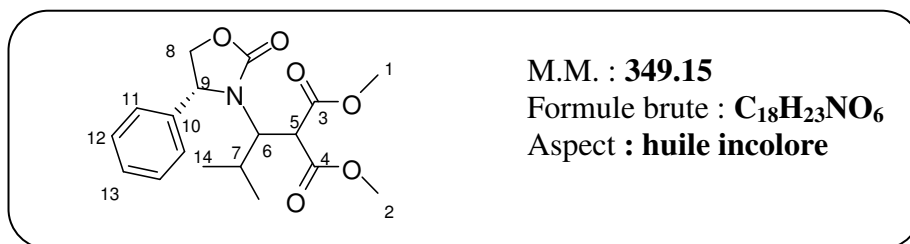
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire :
δ = 7.43-7.32 (m, 5H, H^{Ar}), 4.87 (dd, 1H, H¹⁰, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 4.55 (dd, 1H, H⁹, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (q, 1H, H⁶, $J = 6.9$ Hz), 4.30-4.01 (m, 5H, H⁹ et H^{2-2'}), 3.92 (d, 1H, H⁵, $J = 9.9$ Hz), 1.31-1.20 (m, 6H, H^{1et 1'}), 1.18 (d, 3H, H⁷, $J = 6.9$ Hz).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) diastéréoisomère minoritaire :
δ = 7.43-7.32 (m, 5H, H^{Ar}), 4.91 (dd, 1H, H¹⁰, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.55 (t, 1H, H⁹, $J = 9.0$ Hz), 4.44 (q, 1H, H⁶, $J = 6.9$ Hz), 4.30-4.01 (m, 5H, H⁵, H⁹ et H^{2-2'}), 1.31-1.20 (m, 6H, H^{1et 1'}), 0.98 (d, 3H, H⁷, $J = 6.9$ Hz),

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), mélange des deux diastéréoisomères : δ = 167.9, 167.3, 167.0, 167.0, 157.8, 156.5, 139.4, 138.3, 129.1, 129.0, 128.9, 127.6, 127.6, 127.0, 70.5, 70.1, 62.2, 61.7, 61.6, 61.5, 61.5, 58.6, 55.4, 54.5, 49.5, 49.3, 16.7, 16.4, 13.9, 13.8.

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 350.2

2-[2-Méthyl-1-((*R*)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)propyl]malonate de diméthyle **222**



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (86 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq), et le *tert*-butylate de potassium (59 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (4.5 mL). La solution obtenue est laissée 15 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution du 2-(2-méthylpropylidène)malonate de diméthyle **209** (93 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (1 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée goutte à goutte dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 h. Le milieu est laissé remonté à -20°C pendant 30 minutes puis est hydrolysé par une solution de NH₄Cl saturée (10 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3x10mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl saturée (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (140 mg) est alors purifiée par CombiFlash à l'aide d'une colonne Redisep.

Le composé **222** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (104 mg, 0.3 mmol).

Rendement = 60 %, e.d. = 90 %.

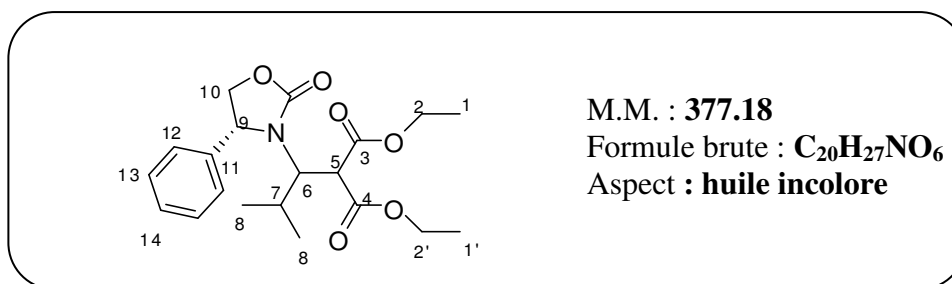
CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/EtOAc : 3/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire :
δ = 7.50-7.47 (m, 2H, H^{Ar}), 7.39-7.33 (m, 3H, H^{Ar}), 5.10 (dd, 1H, H⁹, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 4.51 (t, 1H, H⁸, $J = 8.6$ Hz), 4.20 (dd, 1H, H⁸, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 4.10-4.03 (m, 1H, H⁶), 4.01 (d, 1H, H⁵, $J = 7.1$ Hz), 3.73 (H¹ ou H²), 3.71 (H¹ ou H²), 1.95-1.85 (m, 1H, H⁷), 0.77 (d, 3H, H⁸, $J = 6.8$ Hz), 0.77 (d, 3H, H¹⁴, $J = 6.5$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 168.6, 168.0, 158.7, 140.1, 128.9, 128.8, 127.7, 71.1(C⁸), 60.2 (C⁶), 59.3(C⁹), 53.4 (C⁵), 52.8 (C¹ ou C²), 52.7 (C¹ ou C²), 29.1 (C⁷), 19.9 (C¹⁴), 19.9 (C¹⁴).

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 372.1

2-[2-Méthyl-1-((*R*)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)propyl]malonate de diéthyle **223**



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (86 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq), et le *tert*-butylate de potassium (59 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (4.5 mL). La solution obtenue est laissée 20 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution du 2-(2-méthylpropylidène)malonate de diéthyle **213** (107 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (1 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée goutte à goutte dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 h. Le milieu est laissé remonté à -20°C pendant 1 h puis est hydrolysé par une solution de NH₄Cl saturée (10 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3x10mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl saturée (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (176 mg) est alors purifiée par CombiFlash à l'aide d'une colonne Redisep.

Le composé **223** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (102 mg, 0.3 mmol).

Rendement = 54 %, e.d. = 94 %.

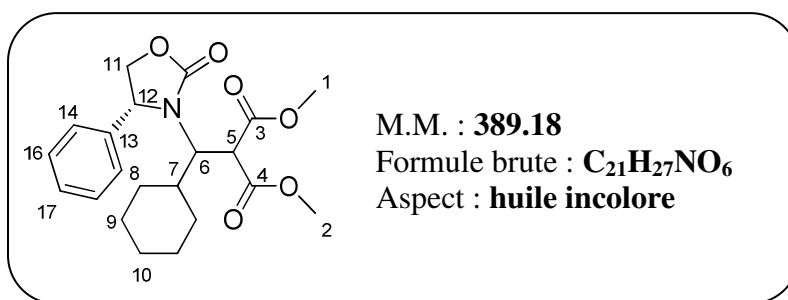
CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/EtOAc : 3/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire :
 δ = 7.51-7.47 (m, 2H, H^{Ar}), 7.39-7.47 (m, 3H, H^{Ar}), 6.13 (dd, 1H, H⁹, $J = 8.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 4.43 (t, 1H, H¹⁰, $J = 8.6$ Hz), 4.30-4.10 (m, 6H, H^{2,2',10,6}), 3.95 (d, 1H, H⁵, $J = 7.2$ Hz), 1.92-1.77 (m, 1H, H⁷), 1.27 (t, 3H, H^{1 ou 1'}, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (t, 3H, H^{1 ou 1'}, $J = 7.1$ Hz), 0.76 (d, 3H, H^{8 ou 8'}, $J = 6.8$ Hz), 0.62 (d, 3H, H^{8 ou 8'}, $J = 6.5$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 168.1 (C³ ou C⁴), 167.6 (C³ ou C⁴), 158.8 (C=O), 140.4 (C¹¹), 128.7 (C¹²), 128.6 (C¹⁴), 127.7 (C¹³), 71.1 (C¹⁰), 62.0 (C² ou C^{2'}), 61.7 (C² ou C^{2'}), 60.2 (C⁶), 54.0 (C⁵), 29.1 (C⁷), 19.9 (C⁸), 19.9 (C⁸), 13.9 (C¹ ou C^{1'}), 13.9 (C¹ ou C^{1'}).

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 400.2

2-[Cyclohexyl((R)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)méthyl]malonate de diméthyle **225**



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (86 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq), et le *tert*-butylate de potassium (59 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (4.5 mL). La suspension balcnhe obtenue est laissée 60 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution de 2-(cyclohexylméthylène)malonate de diméthyle **211** (120 mg, 0.5 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (2.4 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée goutte à goutte dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1h30.

La solution est hydrolysée par une solution de NH₄Cl saturée (5 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3x10mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl saturée (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (175 mg) est alors purifiée par CombiFlash à l'aide d'une colonne Redisep.

Le composé **225** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (44 mg, 0.1 mmol).

Rendement = 23 %, e.d. = 94 %.

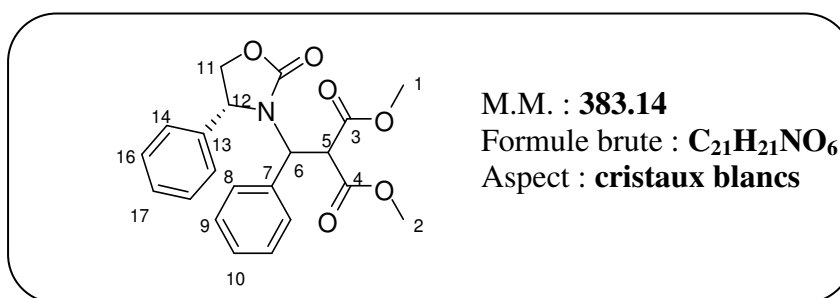
CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/EtOAc : 3/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire :
δ = 7.52-7.48 (m, 2H, H^{Ar}), 7.40-7.33 (m, 3H, H^{Ar}), 5.11 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, H¹²), 4.52 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, H¹¹), 4.24 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, H¹¹), 4.18-4.12 (m, 1H, H⁶), 3.95 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H⁵), 3.74 (s, 3H, H¹ ou H²), 3.73 (s, 3H, H¹ ou H²), 2.43-2.31 (m, 1H, H⁷), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.34-1.11 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 168.6 (C=O), 168.1 (C=O), 158.7 (C=O), 140.3, 128.7, 128.7, 127.7, 71.1 (C¹¹), 59.2 (C¹²), 59.2 (C⁶), 53.1 (C⁵), 52.8 (C¹ ou C²), 52.7 (C¹ ou C²), 30.7, 30.0, 26.0, 25.2.

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 412.2

2-[[*(R)*-2-Oxo-4-phényloxazolidin-3-yl](phényl)méthyl]malonate de diméthyle 226



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (166 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq), l'éther couronne 18-*O*-6 (265 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) et le *tert*-butylate de potassium (118 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (8 mL). La suspension balcnhe obtenue est laissée 30 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution du 2-benzylidènemalonate de diméthyle **212** (225 µL, 1.0 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (2 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée lentement dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant la nuit.

La solution est hydrolysée par une solution de NH₄Cl saturée (5 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl (10 mL) saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (493 mg) est alors purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 1:4). Le produit obtenu est cristallin (267 mg, 0.7 mmol). Après une recristallisation dans le diéthyl éther, le produit **226** est obtenu sous la forme de cristaux du diastéréoisomère majoritaire de configuration (*R,S*).

Rendement = 70 %, e.d. = 90 %.

CCM : $R_f = 0.58$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1)

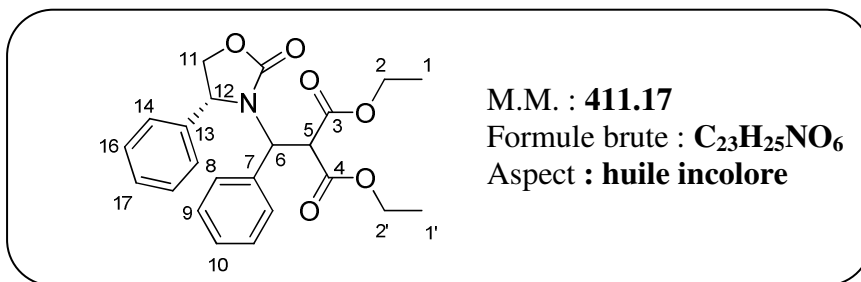
Point de fusion : 109.8-110.2°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 7.46-7.39 (m, 3H, H^{Ar}), 7.36-7.23 (m, 7H, H^{Ar}), 5.30 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H⁶), 4.59 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H⁵), 4.55-4.45(m, 2H, H¹¹), 4.05 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H¹²), 3.80 (s, 3H, H¹ ou H²), 3.38 (s, 3H, H¹ ou H²).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 167.2 (C=O), 167.1 (C=O), 157.8 (C=O), 136.0, 135.7, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 70.0 (C¹¹), 60.7 (C¹²), 57.4 (C⁶), 53.4 (C⁵), 52.8 (C¹ ou C²), 52.5 (C¹ ou C²).

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 406.1

2-[[*(R)*-2-Oxo-4-phényloxazolidin-3-yl](phényl)méthyl]malonate de diéthyle 227



Dans un ballon sont ajoutés la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **56** (166 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq), l'éther couronne 18-C-6 (265 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) et le *tert*-butylate de potassium (118 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.). Le ballon est placé à 0°C avant que du THF soit additionné (8 mL). La suspension blanche obtenue est laissée 30 minutes à 0°C puis est refroidie à -78°C.

Dans un deuxième ballon est préparée une solution du 2-benzylidènemalonate de diéthyle **214** (225 µL, 1.0 mmol, 1.0 éq.) dans du THF (2 mL) qui est ensuite refroidie à 0°C. Cette solution est alors additionnée lentement dans la première solution placée à -78°C et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant la nuit.

La solution est hydrolysée par une solution de NH₄Cl saturée (5 mL) et extraite 3 fois à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl (10 mL) saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore obtenue (493 mg) est alors purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane : 1/4). Le composé **227** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (227.5 mg, 0.5 mmol).

Rendement = 46 %, e.d. = 84 %

CCM : $R_f = 0.58$ (cyclohexane/EtOAc : 2/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire :
 δ = 7.43-7.36 (m, 3H, H^{Ar}), 7.34-7.28 (m, 2H, H^{Ar}), 7.24-7.19 (m, 5H, H^{Ar}), 5.20 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H⁶), 4.66 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H⁵), 4.50 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz, H¹²), 4.43 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H¹¹), 4.35-4.15 (m, 2H, H² ou H^{2'}), 4.02 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H¹¹), 3.90-3.75 (m, 2H, H² ou H^{2'}), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H¹ ou H^{1'}), 0.87 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H¹ ou H^{1'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ en ppm), diastéréoisomère majoritaire : δ = 166.9 (C=O), 166.8 (C=O), 157.8 (C=O), 136.1, 135.9, 129.2, 129.0, 128.6, 128.6, 128.2, 127.9, 70.1 (C⁶), 61.7, 61.3, 60.5, 57.3, 53.6, 14.0, 13.5.

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 434.2

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ¹ (a) Igumi, Y.; Chibata, I. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 176. (b) O'Donnell, M. J., *Symposium in Print N°35, Tetrahedron* **1988**, 44, 17, 5253. (c) Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, vol. 7 of *Organic Chemistry Series*; Baldwin, J. E.; Magnus, P.D. (dds.); Pergamon, Press Oxford 1989.
- ² Najera, C.; Sansano, J. M. *Chem Rev.* **2007**, 107 (11), 4584.
- ³ (a) O'Donnell, M.; Bennett, W.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353. (b) O'Donnell, M.; Delgado F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8775. (c) Lygo, B.; Wainwright, Ph. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.
- ⁴ (a) Corey, E.; Xu, F.; Noe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414. (b) Corey, E. J.; Noe, M.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 98, 5347.
- ⁵ (a) Yamada, S.-I.; Oguri, T.; Shiori, T. *Chem. Lett.* **1976**, 921. (b) Tabcheh, M.; Achqar, El.; Pappalardo, L.; Roumestant, M.-L.; Viallefont, Ph. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4611. (c) Yeh, T.-L.; Liao, C.-C.; Uang, B.-J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11141.
- ⁶ (a) Yaozhong, J.; Changyou, Z.; Huri, P. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 881. (b) Yaozhong, J.; Guilan, L.; Changyou, Z. Huri, P.; Lanjun, W.; Aiqiao, M. *Synth. Comm* **1991**, 21, 1087.
- ⁷ Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7415.
- ⁸ (a) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7415. (b) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2521. (c) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Launay, J.-C.; Plaquevent, J.-C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, II, 421. (d) Duhamel, L.; Fouquay, S.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron* **1986**, 27, 4975. (e) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Fouquay, S.; Eddine, J.; Peschard, O.; Plaquevent, J.-C.; Ravard, A.; Solliard, R.; Valnot, J.-Y.; Vincens, H. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5495.
- ⁹ (a) Harada, K. *Nature* **1963**, 200, 1201. (b) Duthaler, R. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539.
- ¹⁰ Bravo, P.; Crucianeli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8073.
- ¹¹ Davies, F.; Fanelli, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5347.
- ¹² (a) Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 194. (b) Metzler, D. E.; Longenecker, J. B.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 639. (c) Metzler, D. E.; Olivard, J.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 644. (d) Metzler, D. E.; Ikawa, M.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 648. (e) Metzler, D. E.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 979. (f) Longenecker, J. B.; Snell, E. E. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1956**, 42, 221.

¹³ (a) Crump, S. P.; Rozzell, J. D. *Biocatalytic Production of Amino Acids by Transamination*, New York: Wiley, **1992**. (b) Stewart, J. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 120. (c) Shin, J.-S.; Kim, B.-G. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1782. (d) Shin, J.-S.; Kim, B.-G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2848. (e) Faber, K.; Kroutil, W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 181. (f) Gröger, H.; May, O.; Werner, H.; Menzel, A.; Altenbuchner, J. *Org. Process Rev. Dev.* **2006**, *10*, 666. (g) Kaulmann, U.; Smithies, K.; Smith, M. E. B.; Hailes, H. C.; Ward, J. M. *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, *41*, 628. (h) Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Guebitz, G. M.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9337. (i) Truppo, M. D.; Turner, N. J.; Rozzell, J. D. *Chem. Commun.* **2009**, 2127.

¹⁴ *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids*; Soloshonok, V. A.; Igawa, K.; ACS, Oxford University Press; p. 306-474.

¹⁵ (a) Morino, Y.; Tanase, S. *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 252. (b) Snell, E. E. In *Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis*, Fasella, P. M.; Braunstein, A. E.; Rossi-Fanelli, A., Eds.; Macmillan: New York, 1963. (c) *Pyridoxal catalysis: Enzymes and Model Systems*; Snell, E.E.; Braunstein, A. E.; Severin, E. S.; Torchinsky, Yu, M., Eds.; Interscience: New York 1968.

¹⁶ (a) Ikawa, M.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 637. (b) Ayling, J. E.; Snell, E. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 1626. (c) Groman, E.; Huang, Y. Z.; Watanabe, T.; Snell, E. E. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1972**, *69*, 11, 3297.

¹⁷ Witkop, B.; Beiler, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5589.

¹⁸ Zimmerman, S. C.; Czarnik, A. W.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1695.

¹⁹ (a) Zimmerman, S. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1490 (b) Breslow, R.; Czarnik, A. W.; Lauer, M.; Leppkes, R.; Winkler, J.; Zimmerman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1969.

²⁰ (a) Ando, M.; Tachibana, Y.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 829. (b) Tachibana, Y.; Ando, M.; Kuzuhara, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1765. (c) Tachibana, Y.; Ando, M.; Kuzuhara, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1769. (d) Iwata, M.; Ando, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2153. (e) Tachibana, Y.; Ando, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2263. (f) Tachibana, Y.; Ando, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3652. (g) Ando, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1925.

²¹ (a) Bender, M. L.; Komiyama, M. "Cyclodextrin Chemistry", Springer-Verlag: New York. 1977. (b) Tabushi, I.; Shimokawa, K.; Shimizu, N.; Shirakata, H.; Fujita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7855. (c) Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yokota, K.; Yuan, L. C. *Ibid.* **1981**, *103*, 711. (d) Tabushi, I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 66. (e) Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yokota, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4601. (f) Tabushi, I.; Kuroda, Y. *Adv. Catal.* **1983**, *32*, 417. (g) Tabushi, I.; Yamamura, K.; Nabeshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5267. (h) Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yamada, M.; Higashimura, H.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5545. (i) Tabushi, I.; Nabeshima, T.; Fujita, K.; Matsunaga, A.; Imoto, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2638.

- ²² (a) Breslow, R.; Hammond, M.; Lauer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 422. (b) Breslow, R.; Czarnik, A. W.; Lauer, M.; Leppkes, R.; Winkler, J.; Zimmerman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1969.
- ²³ Breslow, R.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1390.
- ²⁴ (a) Breslow, R.; Chmielewski, J.; Foley, D.; Johnson, B.; Kumabe, N.; Varney, M.; Mehra, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 17, 5515. (b) Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997.
- ²⁵ Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yamada, M.; Higashimura, H.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5545.
- ²⁶ Winkler, J.; Coutouli-Argyropoulou, E.; Leppkes, R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7198.
- ²⁷ (a) Liu, L.; Rozenman, M.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12660. (b) Liu, L.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4978.
- ²⁸ (a) Liu, L.; Zhou, W. J.; Chruma, J.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8136. (b) Liu, L.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12110.
- ²⁹ Bandyopadhyay, S.; Zhou, W.; Breslow, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1009
- ³⁰ Breslow, R.; Bandyopadhyay, S.; Levine, M.; Zhou, W. *J. ChemBioChem* **2006**, *7*, 1491.
- ³¹ Zhou, W. J.; Yerkes, N.; Chruma, J. J.; Liu, L.; Breslow, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1351.
- ³² Kuang, H.; Brown, M. L.; Davies, R. R.; Young, E. C.; Distefano, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10702.
- ³³ (a) Deschenaux, R.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 373. (b) Bernauer, K.; Deschenaux, R.; Taura, T. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2049.
- ³⁴ (a) Knudsen, K. R.; Bachmann, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2602. (b) Bachmann, S.; Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2044.
- ³⁵ (a) Matsushima, Y.; Martell, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1331. (b) Matsumoto, S.; Matsushima, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7211.
- ³⁶ (a) Ikawa, M.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 637. (b) Ikawa, M.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 653.
- ³⁷ Imperiali, B.; Roy, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12083.
- ³⁸ Svenson, J.; Zheng, N.; Nicholls, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8554.

- ³⁹ Cochran, A. G.; Pham, T.; Sugasawara R.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6670.
- ⁴⁰ (a) Cram, D. J.; Guthrie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 397. (b) Cram, D. J.; Guthrie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5760. (c) Roitman, J. N.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2225. (d) Roitman, J. N.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2231. (e) Wong, S. M.; Fisher, H. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2235. (f) Guthrie, R. D.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2971.
- ⁴¹ (a) Guthrie, R. D.; Meister, W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5288. (b) Guthrie, R. D.; Jaeger, D. A.; Meister, W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5137. (c) Jaeger, D. A.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5153.
- ⁴² (a) Broadhurst, M. D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 581. (b) Jaeger, D. A.; Broadhurst, M. D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 717.
- ⁴³ (a) Ono, T.; Kukhar, V. P.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6563. (b) Soloshonok, V. A.; Ono, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3030.
- ⁴⁴ (a) Soloshonok, V. A.; Catt, H. T.; Ono, T. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 512. (b) Soloshonok, V. A.; Catt, H. T.; Ono, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 261.
- ⁴⁵ Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8307
- ⁴⁶ Soloshonok, V. A.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 170.
- ⁴⁷ Hjellmancrantz, A.; Berg, U. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3585.
- ⁴⁸ Ingold, C. K. « Structure and Mechanism in Organic Chemistry », Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1953, p572.
- ⁴⁹ Willems, J. G. H.; de Vries, J. G.; Nolte, R. J. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3917.
- ⁵⁰ Cainelli, G.; Giacomini, D.; Trerè, A.; Boyd, P. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5134.
- ⁵¹ Fuji, K.; Kawabata, T. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 373.
- ⁵² Publications discutant de la tautomérie imine-énamine sur différentes imines: (a) Perez-Ossorio, R.; Del Olmo, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 737. (b) Dabrowski, J.; Terpinski, J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *19*, 737. (c) Ahlbrecht, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *42*, 4421. (d) Ahlbrecht, H.; Fischer, S. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2837. (e) Ahlbrecht, H.; Fischer, S. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 659.
- ⁵³ Heany, F.; Fenlon, J.; McArdle, P.; Cunningham, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1132.

- ⁵⁴ (a) Munegami, T.; Maruyama, T.; Takasaki, M.; Harada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 6, 1832. (b) Fujisawa, T.; Ukaji, Y.; Funabora, M.; Yamashita, M.; Sato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 7, 1894.
- ⁵⁵ Munegami, T.; Fujita, M.; Maruyama, T. *Bull. Of Chem Soc. Of Jpn.* **1987**, 60, 249
(b) Marshall, J. A.; Schlaf, T. F.; Csernansky, J. G. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 237. (c) Soai, K., Hasegawa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1985**, 769.
- ⁵⁶ (a) Marshall, J. A.; Schlaf, T. F.; Csernansky, J. G. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 237.
(b) Soai, K.; Hasegawa, H. *J. Chem, Soc. Trans.* **1985**, 769.
- ⁵⁷ (a) Scholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. *Org. Synth.* **1990**, 7, 4; **1984**, 62, 149
(b) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1993**, 8, 528; 1990, 68, 77.
- ⁵⁸ (a) Kisfaludy, L.; Roberts, J. E.; Johnson, R. H.; Mayers, G. L.; Kovacs, J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3563. (b) Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 2897. (c) Qian, X.; Russel, K. C.; Boteju, L. W.; Hruby, V. J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 1033.
- ⁵⁹ Duhamel, L.; Duhamel, P.; Legal, J.-C. *Bull. Soc. Chim. de France* **1972**, 8, 3230.
- ⁶⁰ (a) Wurmb-Gerlich, D.; Vögtle, F.; Mannschreck, A.; Staab, H. A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 36. (b) Meléndez, E.; Pérez Ossorio, R.; Sánchez del Olmo, V. *An. Quim.* **1970**, 66, 87. (c) Abramovitch, R. A.; Kyba, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 480.
(d) Bjørge, J.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Jennings, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 757. (e) Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; Waring, L. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 992.
(f) Eleveld, M.B.; Hogeveen, H.; Schudde, E. P. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3635.
- ⁶¹ Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 460.
- ⁶² Fustero, S.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Román, R.; Brodsky, B. H.; Sánchez-Roselló, M.; Acenã, J. L.; Ramirez de Arellano, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1444.
- ⁶³ Crucianelli, E.; Martelli, G.; Orena, M.; Rinaldi, S.; Sgolastra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1824.
- ⁶⁴ Bourdreux, Y.; Nowaczyk, S.; Billaud, C.; Mallinger, A.; Willis, C.; Desage-El Murr, M.; Toupet, L.; Lion, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 26.
- ⁶⁵ (b) Ho, H. D.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925.
- ⁶⁶ Terunuma, D.; Motegi, M.; Tsuda, M.; Sawada, T.; Nozawa, H.; Nobira, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1630.
- ⁶⁷ (a) Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 379. (b) Boger, D. L. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol 5., p 451.

- ⁶⁸ (a) Barluenga, J.; Ferrero, M.; Palacios, F.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4863. (b) Barluenga, J.; Palacios, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 1. (c) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, 24, 209. (d) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353. (e) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197.
- ⁶⁹ (a) De Kimpe, N.; Stanoeva, E.; Verhé, R.; Schamp, N. *Synthesis* **1988**, 587. (b) De Kimpe, N.; Yao, Z.-P.; Boeykens, M.; Nagy, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2771. (c) De Kimpe, N.; Nagy, M.; Boeykens, M.; Van der Schueren, D. J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 5761.
- ⁷⁰ Ghosez, L.; Bayard, P.; Nshimyumukiza, P.; Gouverneur, V.; Sainte, F.; Beaudegnies, R.; Rivera, M.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Wynants, C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11021.
- ⁷¹ Barroso, M. T.; Kascheres, A. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 49.
- ⁷² Barluenga, J.; Joglar, J.; Fustero, S.; Gotor, V.; Krüger C.; Romão, M. J. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3652.
- ⁷³ Armesto, D.; Ortiz, M. J.; Perez-Ossorio, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2021.
- ⁷⁴ Doering, W. von E.; Haines, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 482.
- ⁷⁵ (a) Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4613. (b) Wasserman, H. H.; Tremper, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1449.
- ⁷⁶ Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H.; Wu, J. S. *Heterocycles* **1977**, 1, 321.
- ⁷⁷ Tona, M.; Guardolia, M.; Fajari, L.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10041.
- ⁷⁸ Bois-Choussy, M.; De Paolis, M.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3427.
- ⁷⁹ (a) Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3246. (b) Rozenberg, V.; Danilova, T.; Sergeeva, E.; Vorontsov, E.; Starikova, Z.; Lysenko, K.; Belokon, Y. *Eur J. Org. Chem.* **2000**, 3295.
- ⁸⁰ Jung, M. E. *Org. Synth.*
- ⁸¹ Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295.
- ⁸² (a) Barluenga, J.; Joglar, J.; Gonzalez, F. J.; Gotor, V.; Fustero, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5960. (b) Barluenga, J.; Gonzalez, F. J.; Fustero, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2685. (c) Barluenga, J.; Joglar, J.; Gonzalez, F. J.; Fustero, S.; Kruger, C.; Tsay, Y.-H. *Synthesis* **1991**, 387. (d) Balsamini, C.; Bedini, A.; Galarini, R.; Spadoni, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12375.
- ⁸³ Capra, J.; Le Gall, T. *Synlett* **2010**, 441.

- ⁸⁴ (a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517. (b) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117. (c) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, ed. E. Juaristi, Wiley-VCH, New York, 1997. (d) Juaristi, E.; Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983. (e) *Enantioselective Synthesis of β -Amino-Acids*; eds. E. Juaristi; V. Soloshonok; John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2005. (f) Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656.
- ⁸⁵ Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615.
- ⁸⁶ Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3393.
- ⁸⁷ Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. H. *Chem. Commun.* **2001**, 1240.
- ⁸⁸ Li, K.; Hii, K. K. ; *Chem. Commun.* **2003**, 1132.
- ⁸⁹ Reboule, I.; Gil, R.; Collin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 532.
- ⁹⁰ Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.
- ⁹¹ (a) Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 4706. (b) Sakai, T.; Doi, H.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8351.
- ⁹² Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 653.
- ⁹³ Thander, L.; Sarkar, K.; Chattopadhyay, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1213.
- ⁹⁴ Etxebarria, J. ; Vicario, J. L. ; Badia, D.; Carrillo, L.; Ruiz, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8790.
- ⁹⁵ Chan, P. W. H.; Cottrell, I. F.; Moloney, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5891.
- ⁹⁶ (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3946. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5575.
- ⁹⁷ Beretstovitskaya, V. M.; Artemova, O. V.; Vasil'eva, O. S.; Litvinov, L. A.; Gubaidullin, A. T.; Krivolapov, D. B.; Ostroglyadov, E. S.; Berkova, G. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 4, 808.
- ⁹⁸ Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833.
- ⁹⁹ (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580. (b) Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583. (c) Lucet, D.; Heyse, P. ; Gissot, A. ; Le Gall, T. ; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3575.
- ¹⁰⁰ Sabelle, S.; Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2111.

- ¹⁰¹ (a) Lucet, D.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2682. (b) Thèse Denis Lucet : « Synthèse de Substrat et d'inhibiteurs potentiels de la biostynthèse de la biotine. Nouvelle méthodologie de formation stéréosélective du motif diamino vicinal », 26 février 1997.
- ¹⁰² Evans, D. A.; Sjögren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.
- ¹⁰³ (a) Ojima, I.; Chen, H.-J. C. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1981**, 625. (b) Ojima, I.; Chen, H.-J. C.; Qiu, X. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5307.
- ¹⁰⁴ Ram, S.; Ehrenkaufer, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5733.
- ¹⁰⁵ (a) Ley, S. V.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1983**, 1281. (b) Ager, D. *J. J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 486.
- ¹⁰⁶ Oftedahl, M. L.; Baker, J. W.; Dietrich, M. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 296.
- ¹⁰⁷ Shankar, S. P.; Sani, M.; Terraneo, G.; Zanda, M. *Synlett* **2009**, 1341.
- ¹⁰⁸ Chang, Y. M.; Park, Y. S.; Lee, S. H.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9049.
- ¹⁰⁹ (a) Jozwiak, A.; Sadokierska, I. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 451. (b) Nejman, M.; liwin'ska, A. S.; Zwierzak, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8536. (c) Ananthanawat, C.; Banphavichit, V.; Vilaivan, T. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1845. (d) Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338.
- ¹¹⁰ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8657.
- ¹¹¹ Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661.
- ¹¹² Turconi, J.; Lebeau, L.; Paris, J.-M.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8109.

Nom : CAPRA

Prénom : Julien

Titre : Synthèse biomimétique de composés azotés biologiquement actifs.

Résumé :

Ce travail de thèse est consacré à la synthèse de composés azotés biologiquement actifs s'inspirant notamment d'une réaction biosynthétique.

Dans un premier temps, nos travaux avaient pour but de développer une nouvelle voie d'accès aux acides α -aminés par une réaction d'isomérisation énantiosélective d'imines. Après différentes études préliminaires, les meilleurs précurseurs d'acides α -aminés par cette méthode que nous avons identifiés sont les α -céto amides. L'isomérisation 1,3 d'une imine formée à partir d'un α -céto amide et de la diphenylméthanamine à l'aide de différents alcoolates chiraux a été réalisée. L'utilisation de l'alcoolate dérivé de la (+)-*N*-méthylpseudoéphédrine, employé en quantité sub-stœchiométrique, a permis d'obtenir l' α -amino amide correspondant avec un excès énantiomérique de 67%. Il reste encore à mettre au point des conditions opératoires satisfaisantes pour la conversion de cet adduit en acide α -aminé.

L'étude de l'isomérisation 1,3 d'imines nous a permis de mettre en évidence une réaction de déshydrogénation 1,4 permettant d'accéder de façon originale à des 2-azadiènes et nécessitant la présence d'oxygène. Ainsi, plusieurs 2-azadiènes non activés ont été préparés par traitement basique d'imines issues de la condensation d'acétophénone et de diphenylméthanamine sous atmosphère d'air.

Dans une dernière partie, l'étude de l'addition conjuguée d'une oxazolidinone chirale sur des alkylidènemalonates de dialkyle a été réalisée dans le but de développer une méthode d'accès à des acides β -aminés. Les conditions opératoires mises au point ont permis d'obtenir une excellente diastéréosélectivité à partir de la plupart des alkylidènemalonates de dialkyle.

Mots clés : Acide α -aminé

Acide β -aminé

Addition conjuguée

2-Azadiène

Déshydrogénation 1,4

Imine

Isomérisation 1,3